

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA TERİFLUNAMİD TEDAVİSİNİN
PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNE ETKİLERİ; KLİNİK VE
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Dr. Handan GÜNGÖR

Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tez 2017

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA TERİFLUNAMİD TEDAVİSİNİN
PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNE ETKİLER; KLİNİK VE
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Dr. Handan GÜNGÖR

Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tez

Tez Danışmanı

Yard. Doç. Dr. Serap MÜLAYİM

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ

2017

Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası: 27.04.2016/ KOGOEK01.2 Karar No:

2016/17.7

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
TABLOLAR DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
GRAFİLER DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	XI
TEŞEKKÜR.....	XIV
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MULTİPL SKLEROZ	
2.1.1. MS Tanımı.....	3
2.1.2. MS İnsidans ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. MS Risk Faktörleri.....	3
2.1.4. MS Patogenezi.....	4
2.1.5. MS Hastalığının Klinik Formları.....	6
2.1.6. MS Hastalığının Klinik Bulguları.....	7
2.1.7. MS' in Tanı Kriterleri.....	9
2.1.8. MS Hastalığında Tedavi.....	13
2.1.8.1. MS' de Atak Tedavisi.....	13

2.1.8.2.MS’de Hastalık Seyrini Etkileyen Tedaviler.....	14
2.1.8.3.Teriflunamid Tedavisi Etkinliği ve Güvenirliliği.....	17
2.2. PERİFERAL NÖROPATİ.....	19
2.2.1. Nöropati Disabilite Skoru.....	21
2.2.2. Michigan Nöropati Tarama Sorgusu.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1.Elektrofizyolojik İnceleme Protokolü	24
3.2.İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	39
6. KAYNAKLAR.....	45
7. EKLER.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH: Adreno Kortiko Trofik Hormon

ALT: Alanin Amino Transferaz

BOS: Beyin Omirilik Sıvısı

DHODH: Dihidro Orotat Dehidrogenaz Enzimi

DM: Diyabetes Mellitus

EMG: Elektromiyografi

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

HLA : İnsan Lökosit Antijeni

IFNB 1a: İnterferon Beta 1a

IFNB 1b: İnterferon Beta 1b

IFNB: İnterferon Beta

IV: İntravenöz

KİS: Klinik İzole Sendrom

KTS: Karpal Tünel Sendromu

LAB.: Laboratuvar

MNSI: Michigan Nöropati Tarama Sorgusu

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Multipl Skleroz

mV: Milivolt

NAWM: Normal Görünen Beyaz Cevher Maddesi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NDS: Nöropati Disabilite Skoru

OKB: Oligoklonal Band

PEG:Poli Etilen Glikol

PML: Progresif Multifokal Lökoensefalopati

PNP: Polinöropati

PP MS: Primer Progresif Multipl Skleroz

RR MS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz

SEP: Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyeller

SM PNP: Sensoriomotor Polinöropati

SP MS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

SSS: Santral Sinir Sistemi

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

TEMSO:Teriflunomide Multipl Skleroz Oral

UP: Uyandırılmış Potansiyeller

VEP: Vizüel Uyarılmış Potansiyeller

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Poser Tanı Kriterleri.....	10
Tablo 2. Mc Donalds 2010 Tanı Kriterleri.....	12
Tablo 3. Modifiye Nöropati Dizabilite Skoru.....	21
Tablo 4. Duysal Sinir İleti Normal Değerleri.....	25
Tablo 5. Motor Sinir İleti Normal Değerleri.....	26
Tablo 6. F Dalgası Latansı Nomal Değerleri.....	26
Tablo 7. Hastaların cinsiyet dağılımı, ortalama yaş aralığı, ortalama VKI.....	27
Tablo 8. Hastaların modifiye NDS, MNSI, MNSI anket sonuçlarının ortalama(median) değerleri.....	28
Tablo 9. Hastaların duyu sinir ileti sonuçlarının ortalama(mean, median) değerleri.....	29
Tablo 10. Hastaların motor sinir ileti sonuçlarının ortalama(mean, median) değerleri.....	30
Tablo 11. Hastaların F minimum dalga lantansı sonuçlarının ortalama(mean, median) değerleri.....	31
Tablo 12. Teriflunamid tedavisi alan hastaların ilaç kullanım süresi ile NDS, MNSI, MNSI anket ve sinir ileti değerlerinin nonparametrik korelasyonu	32
Tablo 13. Teriflunamid tedavisi alan hastaların EDSS skoru ile NDS, MNSI, MNSI anket ve sinir ileti değerlerinin nonparametrik korelasyonu.....	37
Tablo 14. Sinir ileti ölçümleri periferel nöropati ile uyumlu saptanan hastaların oranı,yüzdesi.....	3

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Monofilament Duyu Testi Noktaları.....	22
--	----



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik1. N.Medianus duysal amplitüd ile teriflunamid süresi arasındaki ilişki.....	33
Grafik 2. N. Medianus duysal distal latans ile teriflunamid süresi arasındaki ilişki.....	34
Grafik 3. N. Medianus duysal yanıt ileti hızı ile teriflunamid süresi arasındaki ilişki.....	34
Grafik 4. N. Medianus motor amplitüdü ile terifunamid tedavi süresi arasındaki ilişki.....	35
Grafi 5. N.Tibialis motor amplitüdü ile teriflunamid tedavi süresi arasındaki ilişki.....	36
Grafi 6. N.Ulnaris motor yanıt amplitüdü ile teriflunamid tedavi süresi arasındaki ilişki.....	36

ÖZET

Multipl skleroz (MS) en çok genç erişkinleri etkileyen inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile karakterize otoimmün kronik bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. MS hastalığının kesin kür sağlayan bir tedavisi bulunmamaktadır. Teriflunamid , FDA tarafından 2012 yılında multipl skleroz tedavisinde kullanımı onaylanan oral ajandır. Teriflunamid etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda olgularda ilaca bağlı periferik nöropati yan etkisi gözlenmiştir. Bu çalışmada 2014 yılında Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından MS hastalarının tedavisinde kullanımı onaylanan oral ajan Teriflunamid' in periferik sinir sistemi üzerine etkilerinin elektrodyagnostik ve klinik değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya, 18 -60 yaş arası, 60 MS Teriflunamid tedavisi alan hasta dahil edildi. Olgularda iki ayrı zamanda(en az 90 gün fark olmak üzere) , modifiye NDS, MNSI muayene , MNSI anket ve sinir ileti çalışmaları yapıldı. İki ayrı zamanda tekrarlanan modifiye NDS, MNSI muayene, MNSI anket ve sinir ileti ölçümlerinin kontrol değerlendirme sonuçları ilk değerlendirme sonuçları ile karşılaştırıldı. MS hastalarında Teriflunamid tedavisinin kısa süre içerisinde periferik sinir sistemi üzerine etkisi klinik ve elektrofizyolojik testler ile araştırılmış olduk. Çalışmamızda ayrıca terifunamid tedavisi süresi ile modifiye NDS, MNSI muayene, MNSI anketi, sinir ileti ölçümleri arasındaki ilişki nonparametrik korelasyon testi ile değerlendirildi. Teriflunamid tedavisi alan MS hastalarında sinir ileti ölçümlerinde periferik nöropati bulguları polinöropati, mononöropati ile uyumlu olan hasta oranı tespit edildi.

Çalışmamızda Teriflunamid tedavisi alan hastaların iki ayrı zamanda tekrarlanan modifiye NDS, MNSI muayene, MNSI anket ve sinir ileti ölçümlerinin kontrol değerlendirme sonuçları neticesinde sonucunda periferik nöropatinin gelişiminin duysal sinir amplitüd , distal latans ve ileti hızlarının ılımlı düzeyde bozulmayla başladığı gösterilmiştir. MNSI anket kontrol değerlendirmesinde ortalamaya bakıldığında ilk değerlendirmeye göre anlamlı skor artışı gözlenmekle birlikte MS hastalarında nonspesifik duysal semptomlar sık olabileceğinden yanlış olarak bulgular periferik nöropatiye atfedilebileceği düşünüldü. Hastaların NDS ve MNSI muayene ilk değerlendirme skoru

ile kontrol değerlendirme skorunda istatiksels olarak anlamlı bir fark saptanmadı.($P>0,05$). MNSI anket ilk değerlendirme ve kontrol sırasındaki değerleri aradaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı($p:0,001$). Duysal sinir ileti kontrol değerlendirmesinde birinci değerlendirmeye göre istatiksels açıdan en belirgin ortalama latans uzamasının Median sinirde olduğu gözlendi($p:0,002$). Bunun yanı sıra istatiksels olarak anlamlı düzeyde ulnar sinirin ortalama distal latansında artış ve ulnar sinirin ortalama amplitüdünde azalış olduğu gözlendi(sırasıyla; $p:0,011$, $p:0,049$). Diğer ortalama duysal sinir yanıt değerlerinde, motor sinir yanıt amplitüdü, distal latans, ileti hızlarında nöropati lehine istatiksels anlamlılık saptanmadı($p>0,05$).

Çalışmamızda nonparametrik korelasyonda hastaların ilaç kullanım süresi ile duysal ve motor sinir ileti değerleri arasında , N. Medianus duysal ve motor sinir değerlerinde daha belirgin olmak üzere nöropati lehine anlamlı ilişki gözlenmiştir. İlaç kullanım süresi ile N. Medianus duysal yanıt ileti hızı ve amplitüdü arasında negatif yönlü yüksek düzeyde anlamlı ilişki saptandı(sırasıyla; $p: 0,002$, $p:0,007$). N. Medianus duysal yanıt latansı ile ilaç kullanım süresi arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde anlamlı ilişki saptandı($p: 0,003$). N. Ulnaris duysal yanıt amplitüdü ilaç kullanım süresi arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı($p:0,024$). Motor sinir ileti değerlerinden N. Medianus motor yanıt amplitüdü ile ilaç kullanım süresi arasında negatif yönde istatiksels açıdan yüksek düzeyde anlamlı ilişki saptandı($p:0,006$), N. Medianus motor ileti hızı ile ilaç kullanım süresi arasında da negatif yönde istatiksels olarak anlamlı ilişki saptandı($p:0,031$). N. Medianus motor distal latansı ile ilaç kullanım süresi arasında pozitif yönde yüksek düzeyde istatiksels açıdan anlamlı ilişki saptandı($p:0,004$). N. Ulnaris motor amplitüdü, N. Tibialis motor yanıt amplitüdü ile ilaç kullanım süresi arasında negatif yönde istatiksels açıdan anlamlı ilişki saptandı(sırasıyla; $p:0,016$, $p:0,017$).

Teriflunamid tedavisi alan MS hastalarının sinir ileti sonuçları Kocaeli niversite Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı EMG biriminin referans değerleri baz alınarak periferal nöropati sınıflandırılması yapıldı. Hastaların %14'ünde polinöropati ile uyumlu bulgular(8 hasta) , bunların %8,7'sinde duysal tip PNP(5 hasta), %3,5'inde sensoriomotor PNP(2 hasta), %1,7'sinde motor tip PNP(1 hasta) saptandı ,%7'sinde ise KTS(4 hasta) ile uyumlu saptandı. Hastaların sinir ileti ölçümlerinde ılımlı düzeyde periferal nöropati ile

uyumlu sonuçlar elde edildi, hastaların hiçbirinde ağır periferal nöropati ile uyumlu sinir ileti ölçüm gözlenmedi.

Multipl skleroz tedavi seçenekleri hızla gelişmektedir, uzun yıllardır kullanılan interferon beta'nın ve glatiremar asetat'ın yerini hastalık seyrini etkileyen yeni tedavi seçenekleri almaktadır. Bu tedavilerin etkinliği ile beraber yan etkileri göz önünde tutulmalıdır. Çalışmamızda teriflunamid tedavisine bağlı periferal nöropati sıklığı diğer çalışmalara kıyasla yüksek saptanmıştır.



ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune central nervous system disease characterized by inflammation, demyelination, and axonal degeneration affecting most young adults. There is no definitive cure for MS disease. Teriflunamid is an oral agent approved by the FDA for use in the treatment of multiple sclerosis in 2012. In studies investigating the efficacy of teriflunamid, peripheral neuropathic side effects were observed. In this study, it is aimed to evaluate the electrodiagnostic and clinical evaluation of the effects of oral agent teriflunamidin on the peripheral nervous system approved by Turkish Ministry of Health for the treatment of MS patients.

The study included 18 -60 years, 60 patients were included in the treatment of MS Teriflunamid field. Two different times (at least 90 days difference), modified NDS, MNSI examination, MNSI questionnaire and nerve message studies were performed in the cases. The control evaluation results of repeatedly modified NDS, MNSI examination, MNSI questionnaire and nerve conduction measurements were compared with the results of the first evaluation. We recently investigated the effect of teriflunamid treatment on the peripheral nervous system by clinical and electrophysiological tests in MS patients. In our study, the relationship between the duration of therapy with terifunamid and modified NDS, MNSI examination, MNSI questionnaire, nerve conduction measurements was evaluated by nonparametric correlation test. Percentage of patients with peripheral neuropathy, polyneuropathy, mononeuropathy were determined in nerve conduction measurements in MS patients who received teriflunamide treatment.

In our study, it was shown that peripheral neuropathy development of patients with teriflunamid treatment resulted in moderate deterioration of sensory nerve amplitude, distal latency and communication rates as a result of repeated evaluation of NDS, MNSI examination, MNSI questionnaire and nerve conduction measurements of repeatedly modified patients. In the MNSI questionnaire control evaluation, an average score increase was observed according to the initial evaluation, but it was thought that MS patients could be attributed to detective peripheral neuropathy because nonspecific sensory symptoms may be frequent. No statistically significant difference was found between the NDS and

MNSI initial assessment score and control evaluation score of the patients($p>0,05$). The difference between the values of the MNSI questionnaire at the first evaluation and control was statistically significant at the advanced level($p:0,001$). In sensory nerve conduction control evaluation, it was observed that the most prominent mean latency extension in the statistical analysis according to the first evaluation was Median nerve($p:0,002$). In addition, it was observed that there was a statistically significant increase in the mean distal latency of the ulnar nerve and a decrease in the average amplitude of the ulnar nerve(sırasıyla; $p:0,011$, $p:0,049$). In other mean sensory nerve response values, motor nerve response amplitude, distal latency, and message rates were not statistically significant in favor of neuropathy($p>0,05$)

In our study, there was a significant correlation between the duration of drug use and the sensory and motor nerve conduction values in patients with nonparametric correlations in favor of neuropathy, with N. median sensory and motor nerve values being more prominent. There was a significant negative correlation between medication duration and N. Medianus sensory response rate and amplitude(sırasıyla; $p: 0,002$, $p:0,007$). N. medianus latency sensory responses were detected with a high level of positive correlation between duration of drug use($p:0,003$). There was a negative correlation between the duration of N. Ulnaris sensory response amplitude and duration of drug use($p:0,024$). Statistical significance was found statistically in the negative direction between N. Medianus motor response amplitude and duration of drug use from motor nerve conduction values($p:0,006$). A statistically significant negative correlation was found between N. medianus motor speed and duration of drug use($p:0,031$). There was a statistically significant relationship between the distal latency of the N. medianus motor and the duration of drug use at a high level in the positive direction($p:0,004$). N. ulnar motor amplitude, N. tibialis motor amplitude with a statistically significant negative correlation was found between duration of drug use(sırasıyla; $p:0,016$, $p:0,017$).

Peripheral neuropathy classification was performed based on the reference values of the EMG unit of Kocaeli University Medical Faculty Neurology Department with nerve conduction results of MS patients who received teriflunamide treatment. Patients in 14% of their findings are compatible with polyneuropathy 8.7%, sensory in type PNP, of 3.5% in sensorimotor PNP, %1,7% motor type PNP revealed and in 7% it was found to be

compatible with CTS. Nerve conduction measurements of the patients were moderate and compatible with peripheral neuropathy, none of the patients had neurotransmission compatible with severe peripheral neuropathy.

The treatment options for multiple sclerosis are rapidly developing, and interferon beta and glatiremate acetate, which have been used for many years, are replaced by new treatment options that affect the course of the disease. Side effects associated with the effectiveness of these treatments should be considered. The frequency of peripheral neuropathy due to teriflunamid treatment was higher in our study compared to other studies.



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca gsterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hüsnu Efendi' ye, Prof. Dr. Pervin İşeri' ye, Prof. Dr. E.Faik Budak' a, Prof. Dr. H.Macit Selekler'e, Doç. Dr. Ayşe Kutlu Öztürk'e, Yard.Doç. Dr.Serap Mülayim' e

Eğitimim sırasında ve tezimin hazırlıklarında deneyimleri ve bilgisi ile destek olan danışman hocam Yard. Doç. Dr. Serap Mülayim'e

Asistanlığım süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, bölümümüzdeki tüm teknisyen, hemşire, sekreter arkadaşlar ve diğer personelimize,

Ve eğitim hayatım boyunca her zaman destek olan aileme;

Teşekkür ederim.

Dr. Handan Güngör

Aralık 2017

1. AMAÇ VE KAPSAM

Multipl skleroz (MS) santral sinir sistemini (SSS) etkileyen inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Dünyada MS tanısı almış yaklaşık 2,5 milyon birey bulunduğu bildirilmektedir . Epidemiyolojik ve aile çalışmaları sonucunda altta yatan çeşitli faktörlerin bu kompleks hastalığın gelişmesinde etkili olduğu görünmekle birlikte bugün için MS'in nedeni tam olarak açıklanamamaktadır. Bugüne kadar elde edilen genetik ve epidemiyolojik bilgiler, çevresel ve genetik faktörlerin her ikisinin de patogenez üzerinde etkili olduğunu göstermiştir .

MS hastalığının kesin kür sağlayan bir tedavisi olmamakla birlikte 1990 yıllardan itibaren interferon beta ve glatiramer asetat tedavisinin RR MS hastalarında standart tedavi olarak kullanılmasından beri MS tedavisi dramatik şekilde gelişme göstermektedir. Tedavide kısmen etkili bu ajanların makul güvenlik profilleri en büyük avantajlarıdır. Ancak subkutan ve intramuskuler kullanım şekilleri nedeniyle enjeksiyon yeri yan etkileri sık görülmekte, hastanın ilaca uyumu oranı düşmekte, erken tedavi oranı azalmakta ve hastanın yaşam kalitesi etkilenmektedir.

Bu nedenle, MS tedavisinde mevcut yeni ilaçların etkinlik açısından standart tedaviden üstün olmasının yanı sıra makul bir güvenlik profili göstermesi gerekir. Bunun yanı sıra ilacın oral yolla alınması, erken tedavi oranını ve hastanın ilaca uyumunu artırmaya yardımcı olabilir.

Teriflunamid leflunomid adlı bileşiğin aktif metabolitidir . Leflunamid 1998 yılından itibaren romatoid artrit tedavisinde hastalığın seyrini değiştiren bir ajan olarak kullanımı onaylanmıştır. Teriflunomid, nükleik asitlerden biri olan pirimidinin hücre içindeki de novo sentezinde görev yapan dihidro-orotat dehidrogenaz (DHODH) enzimini nonkompetatif ve reversibl olarak inhibe eder . Teriflunamidin bu mekanizmayla T ve B lenfositlerinin oluşmasını önlediği saptanmıştır. Bu durum daha az aktive T ve B hücrelerinin kan beyin bariyerini geçmesini, dolayısıyla santral sinir sisteminde T ve B hücre oranının azalmasını sağlar.

Teriflunamid , FDA tarafından 2012 yılında multipl skleroz tedavisinde kullanılan bir ajan onaylanmıştır. Birinci basamak tedavi seçeneklerinden biri olan teriflunamid tedavisi oral kullanımı nedeniyle bir çok hasta tarafından tercih edilmektedir.

Renan A. Bonnel ve arkadaşlarının'ın çalışmasından elde edilen veriler romatoid artrit tedavisinde leflunomid kullanımının bazı hastalarda periferik nöropati gelişimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hastalarda ekstremitelerde distallerinde motor ve duyu sinirlerini etkileyen aksonal tip nöropati gözlenmiştir. Bu çalışmada izlenen hastaların çoğunda iyileşme görülmemiştir. Semptom başlangıcından sonraki 30 gün içinde leflunomid kullanımını kesenlerde, ilacı daha uzun süre kullanmaya devam eden hastalara kıyasla semptomların iyileşmesi ya da iyileşmenin tam olma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Son zamanlarda, Carulli ve Davies, leflunomid tedavisi sonrası kliniğin ve sinir ileti çalışmalarının sonucu periferik nöropati ile uyumlu olan iki olgu bildirmişlerdir

Periferik nöropati birçok ilacın yan etkisi olarak görülebilmektedir. Örneğin organ nakli reddini önlemek için kullanılan kemoterapötik, antiretroviral ve immünoşüpresif ajanlar da dahil olmak üzere çeşitli ilaçların kullanımı sonrası görülebilmektedir. İlaç indüksiyonu ile ortaya çıkabilen periferik nöropati çok yaygın olmamasına rağmen tedavi edilebilir nedenler arasında olduğundan önemlidir. Günümüzde medikal tedavi kullanımı artmaktadır , bu yüzden nörologlar açısından ilaç indüksiyonu ile ortaya çıkabilen nöropatiler dikkat edilmesi gereken önemli bir durumdur.

Bu çalışmada 2014 yılında Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından MS hastalarının tedavisinde kullanımı onaylanan oral ajan Teriflunamid' in periferik sinir sistemi üzerine etkilerinin elektrodyagnostik ve klinik değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

2.1.1. Tanım

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle relaps ve remisyonlarla seyreden, santral sinir sisteminin (SSS) özellikle beyaz cevherini etkileyen, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, otoimmün, inflamatuvar, demyelinizan ve nörodejeneratif kronik bir hastalıktır. Engelliliğe neden olma potansiyeli bulunan ve sosyal yaşantı üzerine ciddi etkileri olabilen bir hastalık olan MS, genç erişkinlerde travmaya bağlı olmayan sakatlığın başlıca nedenidir.¹

2.1.2. MS İnsidans ve Epidemiyolojisi

Semptomlar hastaların üçte ikisinde 20-40 yaşları arasında başlamasına karşın nadiren hayatın ilk yıllarında veya yetmiş yaşlarından sonrada başlayabilmektedir.² Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerin yaklaşık iki katıdır.³

MS, farklı coğrafik dağılım gösteren bir hastalıktır. Beyaz ırk ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülmesine karşın, Asya kökenlilerde ve siyah ırkta daha az görülmektedir. Prevelans, kutuplar dışında ekvatoran uzaklaşmakla orantılı bir şekilde artmaktadır. Hastalığın sık görüldüğü bölgeler arasında (prevalansın 60/100.000' den fazla) kuzey ve orta Avrupa, Kanada'nın güneyi, Amerika'nın kuzeyi , Yeni Zelanda, Avustralya'nın güneydoğu bölgeleri bulunur.⁴

2.1.3. MS Risk Faktörleri

Multipl Sklerozun tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte birçok epidemiyolojik ve aile çalışmaları hastalığın genetik ve çevresel bazı faktörler ile tetiklendiğini ortaya koymuştur. MS'de göç toplulukları üzerinde oldukça fazla epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. MS prevalansının yüksek olduğu ülkelerden riskin düşük olduğu bölgelere göç

edenlerde eğer göç yaşı 15'in altında ise prevalans göç edilen ülkeye uymaktadır. Onbeş yaşından sonraki göçlerde ise prevalans terkedilen ülkeninki ile uyum göstermektedir.^{5,6}

İkiz çalışmalarında çift yumurta ikizlerinde MS gelişme riski kardeşlerde MS gelişme riski ile aynı saptanmıştır(%3 ila %5 arasında).Bununla birlikte monozigot ikiz çalışmalarında MS gelişme riskinin %20-39'lara kadar çıkabildiği gözlenmiştir.⁷ MS'li hastaların ebeveynlerinde risk %1.8, çocuklarında ise risk %1.5'tir. MS'lilerin birinci, ikinci ve hatta üçüncü derece akrabalarında da risk bulunmaktadır. Hastaların %15-20'sinde aile öyküsü vardır.⁸

MS gelişme riski Majör Histokompabilite Kompleks sınıf 1 ve 2 özellikle HLA DRB1 lokusu ile ilişkili saptanmıştır.⁹ HLADR2, DR3, B7, A3, DR15, DQ6, DW2'nin MS riskini arttırdığı gösterilmiştir. En kuvvetli ilişki ise HLADR2 ile saptanmıştır. Ülkemizde yapılan genetik araştırmalarda HLA DQ2 ve HLA DR14 antijenlerine sık rastlandığı tespit edilmiştir.¹⁰

Son çalışmalar viral maruziyet (örn. Canine distemper virüs, Epstein-Barr virüs, ve human herpes virüs-6), diyetle alınan yağ asitleri, D vitamini, solar ultraviyole radyasyona maruziyet, organik çözücülere maruziyet ve sigara içme gibi faktörlerin de MS' in çevresel epidemiyolojisinde rolü olduğuna işaret etmektedir.^{11,12} Bunlar arasında özellikle güneş ışığından yararlanma ve D vitamini desteği ile MS riskinin azaldığını gösteren çalışmalar dikkati çekmektedir.¹³ Benzer şekilde, tütün mamullerinin tüketimi ile MS riskinde hiç sigara içmemişlere kıyasla 1.8 kat artış olduğu ve sekonder progresyon riskinin de sigara içenlerde 3.6 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{14,15}

2.1.4. MS'in Patogenezi

MS'in en belirgin patolojik bulgusu, her ne kadar spektroskopi ve patolojik çalışmalar akson kaybının da hastalık sürecinin bir parçası olabileceğini öne sürse de aksonların kısmen korunduğu belirgin demiyelinizasyon alanlarını içeren serebral veya medulla spinalis plaklarıdır.¹⁶ Bu lezyonlar ağırlıklı olarak optik sinir, spinal kord, beyin

sapı, serebellum , jukstakortikal ve periventrikuler beyaz maddede görülmektedir. Ek olarak demiyelizan lezyonlar korpus kallosum ve kortikal gri maddede bulunabilir. Beyaz madde lezyonları tipik olarak oval veya yuvarlaktır. Kombine MRG ve patoloji çalışma sonuçları T2 ve Flair sekanslarında saptanan lezyonların demiyelizasyon, remiyelizasyon ve inflamasyon alanları ile uyumlu olduğunu göstermiştir.¹⁷ MS plaklarında ileri dönemlerde aksonal hasar ön plana geçebilir.¹⁸

Lezyon patogenezinde kan beyin bariyerindeki bozulma kritik erken basamak olarak görülmektedir. Kan beyin bariyerinde bulunan endotelial hücreler arasındaki bağlantıların MS hastalarında bozulmadığı buna karşın immünolojik hücrelerin, sitokinlerin ve kemokinlerin transendotelial yol ile SSS' ye geçtiği düşünülmektedir. Kan-beyin bariyerindeki geçirkenlik artışı nedeniyle B lenfositler de merkezi sinir sistemine geçer. Bu hücreler agaroz jel elektroforezde IgG artışı ile saptanan oligoklonal banda (OKB) neden olan hem IgM hem de IgG antikorlarını salgılar. Bu antikorların hangi merkezi sinir sistemi antijenine karşı üretildiği bilinmemektedir.¹⁹

Akut ve ataklarla seyreden dönemde, miyelin parçaları içeren ve merkezinde çok miktarda makrofaj olan aktif plaklar baskın iken progresif MS'de merkezden uzaklaşmış makrofajlar bulunur.²⁰ Plaklarda sayıları azalmış olarak bulunan oligodendrositler miyelini tekrar oluşturmaya başlar, bu sınırlı remiyelinizasyon inflamasyonun derecesi ile ters orantılıdır. Kronik lezyonlarda demiyelinize aksonlar yavaş ama yaygın olarak Wallerian dejenerasyona uğrayarak uzun dönem özürüllüğü oluşturur.

MS'de CD4+ T hücrelerinin MSS içinde enflamasyonla sonlanan immün cevabın düzenlenmesi ve sürdürülmesinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir. CD8+ T hücreleri ve makrofajların sayısının ise MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir.²¹ MS'li hastaların beyin dokusunda CD8+ T hücrelerinin sayısı CD4+ T hücrelerinden yüksek bulunmuştur.²²

MS beyaz cevherde fokal lezyonların görüldüğü bir hastalık olarak düşünülse de, MS patolojisinin spektrumu, MRG da normal görünen beyaz cevherin (NAWM) ve normal görünen gri cevherin (NAGM) yaygın hasarları da dahil olmak üzere, daha geniş bir dizi anormalliği kapsamaktadır. Her ikisi de beyin hacminde ilerleyici bir kayıp ile

ilişkilidir.²³ Biyopsi ile kanıtlanmış erken MS vakalarının yüzde 38' inde inflamatuvar kortikal demiyelinizasyon bulunmuştur.²⁴

Relapsing MS ve akut MS ataklarında çoğunlukla aktif beyaz madde lezyonları görülürken, primer ve sekonder progresif MS formlarında normal görünümlü yaygın hasarlı beyaz madde (NAWM) değişimleri daha belirgindir.²⁵

Bir patolojik çalışmada çoğunlukla hastalığın progresif MS formunda NAWM lerin %72 sinde histolojik inceleme anormal sonuçlanmış, bu anormallikler arasında gliosis, demiyelinizasyon, immün hücre infiltrasyonu ve perivasküler depolanma görülmüştür.²⁶

MS hastalarında gri madde etkilenmesi uzun yıllardır bilinmekle birlikte gri madde lezyonlarının ve atrofinin engellilik üzerine etkisi son yıllarda yapılan geniş çalışmalar sonucunda netleşmiştir.²⁷

2.1.5. MS Hastalığının Klinik Formları

1996'da yayınlanan uluslararası bir çalışmanın sonuçları hastalığın dört farklı kategoride toplanabileceğini ortaya koymuştur.²⁸

Relapsing- Remitting MS: Akut ataklar ve bunları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri ve ataklar arasında hastalığın stabil kalması ile karakterize en sık rastlanan formdur. İlerki ataklar tahmin edilemeyen aralar ile ortaya çıkmaktadır. Her bir ataktan sonra hastaya ait özürlülük giderek artar. Hastaların %50' sinde 10 yıl içinde, %90' unda 25 yıl içinde sekonder progresif MS gelişir.²

Primer Progresif MS: Genellikle iyileşmelerin kaydedilmediği, başlangıçtan itibaren hastalığın ilerlemesi ile karakterize olan formdur. Progresyon hızı değişkendir, en ağır formunda MS birkaç yıl içinde ölüm ile sonuçlanabilir. Tam tersine daha kronik yavaş ilerleyici formlarında iyi huylu gidiş benzeri bir seyir olmaktadır.

Sekonder Progresif MS: Relapsing- Remitting formdan sonra oluşan ve arada iyileşme olmaksızın ilerleme gösteren formdur.²⁹

Progresif Relapsing MS: Hastalığın başlangıcından itibaren giderek ilerleyen ve arada akut relapsların da tabloya eklendiği formdur.

Relapsin Remiting MS en sık rastlanan formudur (%85). relaps sıklığı hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bu hastaların önemli bir yüzdesinde sonradan progressif forma dönüşüm söz konusudur (Sekonder progresif MS). Hastaların %50'sinde 10 yıl, %90'ında 25 yıl içerisinde sekonder progressif MS gelişir. Hastaların %10'u kadarı başlangıçtan itibaren Primer Progresif MS'dir. Geri kalan %5'inde ise progressif relapsing MS söz konusudur.

2.1.6. MS Hastalığının Klinik Bulguları

MSS'nin etkilenen bölgelerine göre semptomlar çeşitlilik gösterir.

Motor Semptomlar

Kortikospinal ve kortikobulber yolların tutulumu hemiparezi, kuadriparezi, paraparezi, monoparezi ve psödobulber paralizi bulgularına neden olabilir. Piramidal sistemin hasarı sonucu görülen kas tonusu artışı (spastisite) özellikle ilerleyen dönemde hastanın yaşam kalitesini bozan belirtilerdendir. Motor sistemde negatif bir belirti olan güçsüzlük dışında pozitif motor fenomenler olarak tanımlanan ve belirli kas gruplarında ortaya çıkan istem dışı ardışık ya da sürekli kas kasılmaları (distoni, diskinezi) görülebilir.

Somatosensoriyal semptomlar;

Hastalık boyunca neredeyse tüm hastalar tarafından tanımlanan duysal semptomlar, ayrıca en sık karşılaşılan başlangıç semptomlarından. Bu bulgular pozitif duysal semptom (dizestezi, allodini) ve ya negatif duysal semptom (hipoestezi) şeklinde

olabilmektedir. Lhermitte bulgusu (genellikle boyun fleksiyonundan sonra ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırtta aşağı doğru yayılan elektriklenme hissi) saptanabilir.

Görsel belirtiler;

MS'de görsel belirtiler sıklıkla optik nörit olarak izlenir. Tipik olarak unilateral, retrobulber ve ağrılıdır. Zaman içinde yakınmalarda kısmi düzelme beklenir. Genellikle izole optik nörit sonrasında başka atakların ortaya çıkması durumunda MS tanısı konabilir. MS de diplopi üçüncü, altıncı ve nadiren dördüncü kranial sinir tutulumu nedeniyle oluşur.

Serebellum ve beyin sapı bulguları;

Serebellar yollar MS'de sık etkilenmektedir. Yapılan bir klinik çalışmada serebellar yolların etkilenme sıklığının %37 olduğu belirtilmiştir. Serebellar yolların tutulumu durumunda gövde ve ekstremitelerde ataksisi, ardı sıra hareketlerde bozulma, tremor, dizartri şeklinde belirtiler görülür. Motor güçsüzlük, spastisite, duysal defisit ve vertigo nedeniyle oluşacak klinik belirtilerle karışabileceğinden gerçek sıklığını saptamak güçtür. MS de iki yanlı fasiyal paralizi, farenks refleksinin artması, palatal hareketlerde azalma, disfaji, dil hareketlerinin yavaşlaması, dokuzuncu ve onuncu sinir etkilenmesine bağlı nazone konuşma görülebilir. En sık horizontal planda nistagmusla rastlanmakla birlikte vertikal , rotatuar ve karışık tipte nistagmuslar da gözlenebilir.³⁰

Kognitif ve psikiyatrik bozukluklar;

MS'de kognitif işlevlerde bozulma nadir değildir, hastalar sıklıkla verbal fonksiyon ağırlıklı bir kognitif kayıp sergilerler. Hastaların %34-65 arasında görülen kognitif fonksiyon bozukluğu, Progresif MS formlarında daha sık bildirilmektedir. Yaygın beyaz cevherin demiyelinizasyonu hastalarda uygunsuz gülme ve yersiz ağlama gibi duygusal dengesizliğe(emosyonel labilite) neden olabilir.³¹

MS hastalarında depresyon ve bipolar affektif bozukluklar görülebilmektedir, hatta bazı vakalarda ilk semptomlar olarak görüldüğü bildirilmiştir. Depresyon ve anksiyete en sık görülen psikiyatrik tablo olmasına karşın psikoz, öfori gibi belirtilerde eslik edebilir.

Patolojik yorgunluk ve uyku bozuklukları;

MS hastalarının %53-90'ı yorgunluktan söz ederler. Öyle ki bazı hastalar için yorgunluk en önemli semptomdur.³²

Genitoüriner ve gastrointestinal sistem semptomları;

Miksiyon bozukluğu MS hastalarında nadiren başlangıç semptomudur, hastalık süresine göre görülme sıklığı %96 ya varabilir. Genitoüriner sistem semptomları; sık idrara çıkma, yetişememe, idrar yapmaya başlamada güçlük ve tam boşaltamama gibi şikayetlerdir.³³

Konstipasyon veya gaita inkontinansı daha az görülür. Seksüel disfonksiyon MS hastalarında sık görülebilmektedir. Yaklaşık olarak hastaların 2/3'ü azalmış libido bildirir. Erektile disfonksiyon ve ejakulasyon kusuru görülebilmektedir.³⁴

Paroksizmal semptomları;

En sık görülen paroksizmal belirti trigeminal nevraljidir. Epileptik nöbetler normal popülasyona göre siktir(%3.8). Tonik spazmlar kısa süreli unilateral stereotipik kasılmalardır.³⁵

2.1.7. MS' de Tanı

MS esas itibariyle klinik bir tanıdır. Tanı; semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak konmaktadır. MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar.

1983 yılında Poser başkanlığında toplanan komite MS'de tanı kriterlerini yeniden tanımladı. Bu yeni tanılamada, kesin ve muhtemel olmak üzere iki ana sınıf ile her bir sınıfta ise klinik ve laboratuvar destekli olmak üzere iki alt sınıf yer almaktaydı. Relapslar anemnez özelliklerine, klinik bulgular ise nörolojik muayene ile tespit ve dokümente edilen bulgulara dayandırılmaktadır.³⁶

Poser kriterlerinin tanımlandığı tarihten sonra hem MRG'nin yaygın olarak kullanılması ve hem de yeni MRG tekniklerinin geliştirilmesi MS tanısında bu tekniği ön plana çıkartmıştır. MRG spektroskopi ve magnetizasyon transfer gibi yeni MRG teknikleri hem MS tanısına ve klinik seyrin izlenmesine hem de hastalığı daha iyi tanımamıza çok büyük katkılarda bulunmuştur.³⁷ Diğer taraftan daha ileri inceleme yöntemlerinin kullanılmasıyla hastalığın progresyonunu azaltabilen ilaçların erken dönemde uygulanmasının önemi anlaşılmıştır. Bütün bu gelişmeler tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesinin gerekli olduğunu göstermiştir.

Tablo 1: Poser tanı kriterleri

Kategori	Atak	Klinik Bulgu	Paraklinik Bulgu	BOS
A.Klinik Kesin MS				
A1	2	2		
A2	2	1	ve 1	
B.Lab.Destekli Kesin MS				
B1	2	1	veya 1	+
B2	1	2		+
B3	1	1	ve 1	+
C.Klinik Olası MS				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1	ve 1	
D. Lab. Destekli olası				
D1	2			+

Bu amaçla oluşturulan yeni kriterler 2001 yılında yayımlanmış, 2005 ve 2010 yıllarında yeniden gözden geçirilmiştir. Bu kriterlere göre lezyonların zamanda ve SSS' nde yayılımın objektif olarak gösterilmesi gerekmektedir. İkinci bir atak olmasa da ilk incelemeden 3 ila 6 ay sonra tekrarlanan yeni MRG incelemesinde beyin veya omurilikte yeni bir lezyon görülmesi de ikinci bir atak ile eşdeğer kabul edilmektedir.^{38,39} Son olarak 2010 yılında McDonald kriterlerinde duyarlılık daha da arttırılmak istenmiştir; bu amaçla MSS'de dağılım kriteri; ilk MRG'nin zamanına bakılmaksızın yeni yapılan görüntülemelerde 4 bölgenin en az ikisinde birer lezyonun saptanması şeklinde değiştirilmiştir. Zamanda dağılım kriterlerinde ise ilk MRG incelemesi ne zaman olursa olsun yeni bir T2 hiperintens ya da gadolinyum tutulumu gösteren lezyonun varlığı ya da eş zamanlı asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların varlığının gösterilmesi kriteri karşılamak için yeterli olmuştur.⁴⁰ Böylece, McDonald 2010 kriterlerine göre değerlendirilen tek bir MRG ile zamanda ve MSS'de dağılım gösterilerek MS tanısı konulabilir.

BOS analizi

Tanıda şüphede kalınan olgularda yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabilir. BOS incelemesi özellikle IgG'ye ait oligoklonal bant (OKB) varlığını gösterdiği için çok önemlidir. Klinik kesin MS hastalarının %90'ında OKB varlığı gösterilmiştir. Laboratuvar destekli MS tanısında IgG'ye ait OKB varlığına dayanmaktadır. Oligoklonal bant varlığı hastalığın aktivitesi veya progresyonu ile ilişkili değildir ve bir kez geliştiğinde kaybolmadan devam etmektedir. Oligoklonal bant pozitifliği IgG artısından daha sensitiftir.

Olguların 2/3'ünde BOS protein düzeyi normaldir. 1/3 olguda (0.5-0.7 g/L) hafif düzeyde yüksek saptanabilir. Atak veya ataksız dönemler hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak BOS hücre sayımında 10-20 lenfosit/cm³ gözlenebilir. Bu rakamın 50 hücre/mikroL' nin üzerinde olması diğer tanı olasılıklarını akla getirmelidir.^{39,40}

Tablo 2. Tanı İçin Gözden Geçirilmiş McDonald Kriterleri (2010)

Klinik atak	Objektif lezyon	MS tanısı için gerekli ilave testler
≥ 2	≥ 2 veya	Ek test gerekmiyor
≥ 2	1 (geçmiş atağın kuvvetli bir kanıtı olmalı)	Ek test gerekmiyor. Klinik tabloyu açıklayan başka bir tanı olmamalı. MR ile MS tanısı konması arzu edilir.
≥ 2	1	(a) MS için tipik 4 alandan (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) veya MSS' nin farklı bir bölgesini tutan 2. klinik atak
1	≥ 2	(b) MR' da herhangi bir zamanda asemptomatik gadolinyum tutan ve tutmayan eş zamanlı lezyonlar, takipte MR' da zamandan bağımsız yeni T2 ve/veya gadolinyum tutan lezyonlar veya 2. klinik atak
1	1	ve (b)
0	1	1 yıl ilerleyici hastalık ve şunlardan 2'si: MR bulguları, spinal kord bulguları, BOS bulguları

a: MSS lezyonlarının yerde dağılımı b: MSS lezyonlarının zamanda dağılımı

Uyandırılmış Potansiyeller

Uyandırılmış Potansiyeller, MS' in tanı ve takibinde sık kullanılan elektrofizyolojik incelemelerdir. UP yanıtlarının anormal kabul edildiği durumlar cevapların yokluğu, latansların uzaması ve amplitüd düşüklüğüdür. Multipl Sklerozlu hastalarda dört tip uyarılmış potansiyel kullanılmaktadır. Bunlar; görsel uyarılmış potansiyeller (visual evokedpotential: VEP), somatosensorial uyarılmış potansiyeller (SEP), beyin sapı isitsel potansiyeller ve transkranyal magnetik stimulyasyonla uyarılmış potansiyellerdir. Semptomu olan ancak lezyonu olmayan hastalarda UP ile klinik belirtilere kanıt bulunmaya çalışılmaktadır. Klinik

pratikte MS hastaları için en çok VEP kullanılmaktadır. Kesin MS'li hastalarda %83-97 arasında VEP anormalliği saptanmıştır. Multipl Skleroz veya izole optik nöritli hastalarda, VEP' de P100 dalga latansının uzaması optik sinir etkilenmesinin en önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir (41).

2.1.8. MS Hastalığında Tedavi

Multipl Skleroz hastalığının bilinen tam iyileştirici veya önleyici bir tedavisi yoktur. Uygulanan tedaviler atak sıklığını azaltmaya, ataklardan kaynaklanan engelliliği ve ilerleyici kötüleşmeyi engellemeye yöneliktir. MS tedavisi üç ana başlıkta ele alınabilir bunlar; atak tedavisi, hastalık seyrini etkileyen tedaviler (atak önleyici tedavi), semptomatik tedavidir.

2.1.8.1. Atak Tedavisi

Akut atak tedavisinde kortikostreoidler yer almaktadır. Metilprednizolon doğal bir kortikosteroid olan hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş sentetik halidir. Genellikle atak işlev kaybına yol açmışsa, progresyon sürüyorsa veya daha önceden ilgili becerinin kaybı ile giden sekel kalmışsa atağın steroid ile tedavisi yapılır. Steroid tedavisinin nasıl uygulanması gerektiğine dair de fikir birliği yoktur. Farklı steroid preparatları, farklı dozlar ve farklı uygulama yolları kullanılabilir. Bugün en yaygın kabul gören atak tedavisi 5 ila 7 gün boyunca 1000 mg IV metilprednisolon verilmesi ve ardından oral doz azaltımı veya IV aralıklı dozlarla yaklaşık bir ay içinde kesilmesidir; diğer bir uygulamada 5. veya 7. Günün sonunda oral tedaviye geçilmeksizin IV tedavinin kesilmesidir.

Adrenokortikotrofik hormon da MS hastalarında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda adrenokortikotrofik hormon (ACTH)'ın MS ataklarında etkinliğinin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir.⁴² ACTH ve metilprednizolon tedavisine yanıt alınamayan hastalarda plazmaferez kullanımı da mevcuttur.⁴³

2.1.8.2.Hastalık Seyrini Değiştiren Tedaviler

MS’de atak sıklığı özürölölüğü belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğundan atakları geciktirmek ya da atak sıklığını ve atağın şiddetini azaltmak büyük öneme sahiptir.

İnterferon Beta 1b (IFNB1b)

MS tedavisinde onay almış ilk hastalık seyrini değiştirici tedavidir. İnterferon beta 1b çeşitli mekanizmalar aracılığıyla bağışıklık yanıtını modifiye eden bir sitokin içerir. Yapılan araştırmalar İnterferon beta 1b’ nin yıllık atak oranını, hastalık progresyonunu azalttığı ve sağ kalımı da uzattığı gösterilmiştir. Subkütan olarak gün ařırđ 0.25 mg (1 mL) dozunda uygulanır. İnterferon Beta tedavisi alan hastaların %34 gibi önemli bir kısmında klinik etkinliği azaltan nötralizan antikorlar gelişebildiği gösterilmiştir.⁴⁴

İnterferon beta 1a (IFNB1a)

İntramusküler, subkütan ve pegile preparatları bulunur. İlacın pegile formu N-terminaline bir polietilen glikol (PEG) grubu eklenerek oluşturulur ve bu form daha uzun yarılanma ömrü, buna bağlı daha düşük doz uygulama sıklığı ve diğer formölasyonlara kıyasla daha iyi tolere edilebilme avantajlarını sağlar.⁴⁴

IFNB tedavilerinin en sık görülen yan etkisi nekroza kadar gidebilen enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Nezle benzeri semptomlar da sık görülür ve semptomatik amaçla İbuprofen, asetaminofen veya glukokortikoidlerden yararlanılabilir. Bunlar arasında, IFNB’ lara bağlı karaciğer disfonksiyonu riskini arttırabileceğinden asetaminofenin rutin kullanımından kaçınılmalıdır. İlacın kullanımına devam edildikçe zamanla nezle benzeri semptomlar ve depresyon yakınmaları azalabilir. Ayrıca IFNB tedavisiyle ilişkili olarak görülen asemptomatik karaciğer disfonksiyonun prevalansı da yüksektir; ilacın potansiyel hepatotoksik ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. IFNB tedavisiyle ilişkili olabileceği bildirilmiş olan diğer reaksiyonlar arasında lökopeni, anemi, intihar düşünceleri ve doza bağlı bir mekanizmanın sorumlu olduğu ve ilacın bırakılmasını gerektiren trombotik mikroanjiopati sayılabilir. IFNB tedavisi süresince hastaların rutin aralıklarla tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroit fonksiyon testlerini içeren kontrollerinin yapılması önerilir.

Glatiramer Asetat

Subkütan yoldan 20 mg/gün veya 40 mg haftada 3 kez şeklinde uygulanır. Dört amino asit içeren bir polimer karışımıdır ve sinirlerin miyelin kılıfının bir bileşeni olan miyelin bazik proteine antijenik benzerlik gösterir. Deneysel modellerde ilacın immünomodulator etki mekanizmasının majör histokompatibilite moleküllerine bağlanma ve sonuçta T hücrelerine sunum için çeşitli miyelin antijenlerle yarışma şeklinde olduğu gösterilmiştir. Glatiramer Asetat ayrıca spesifik T helper tip 2 supresör hücrelerin güçlü bir indükleyicisidir. Yan etkileri arasında lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları ve daha nadir olarak göğüs ağrısı, sıcak basması, dispne, çarpıntı, ve/veya anksiyete gibi geçici sistemik postenjeksiyon reaksiyonları sayılabilir.

Daklizumab

Ayda bir kez subkütan olarak 150 mg dozunda uygulanır. Yüksek afiniteli interlökin 2 reseptörünün alfa zincir bileşenine spesifik bağlanma aktivitesine sahip bir insan monoklonal antikordur. RR MS tedavisinde kullanılmak üzere 2016 yılında onay alan ilaç, hepatotoksisite ve ciddi enfeksiyon gibi güvenlik risklerinden dolayı Amerika Birleşik Devletleri'nde kısıtlı dağıtım programına tabiidir. Bu nedenle iki veya daha fazla hastalık seyrini etkileyen tedavilere yanıtız hastalarda, ikinci veya üçüncü sıra tedavide kullanılması önerilir. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta ve her ay doz uygulamasından önce kontrol edilmelidir.⁴⁴

Natalizumab

RR MS tedavisinde oldukça etkin bir ilaç olan natalizumab dört haftada bir intravenöz olarak 300 mg dozunda uygulanır. İlacın kullanımı progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişimi riskinden ötürü kısıtlıdır. İlaça bağlı PML gelişmesi riski yaklaşık olarak 1000' de 4.1' dir; fakat natalizumab tedavisinin süresine, geçmişte immünosupresan ilaç kullanım öyküsünün varlığına, ve tedavi öncesinde anti-JC virüs antikorlarının serumda pozitif olmasına bağlı olarak risk artabilir. JC virüsü için seronegatif olan ve immünosupresyon öyküsü olmayan hastalarda natalizumab tedavisinin ilk 24 ayında PML gelişmesi riski çok düşüktür (1:10.000). Yan etki profili infüzyona bağlı reaksiyonları (baş ağrısı, sıcak basması, eritem, bulantı, sersemlik hissi), yorgunluk, alerjik reaksiyonlar,

anksiyete, enfeksiyonlar (başta idrar yolları enfeksiyonu ve pnömoni), farenjit, sinüs konjesyonu ve periferik ödemi içerir.⁴⁵

Alemtuzumab

CD-52 ekspresyonu olan T, B, natural killer hücreler ve monositlerin tüketilmesini sağlayan insan monoklonal antikorudur. Randomize kontrollü çalışmaların verileri, RR MS de nüks sıklığını azaltmada alemtuzumab'ın interferon beta 1a' dan daha etkili olduğunu göstermiştir. Tedavinin ilk bir yılında beş ardışık gün boyunca 12 mg/gün (total 60 mg) dozunda, sonrasında üç ardışık gün boyunca 12 mg/gün (total 36 mg) dozunda uygulanır. Tedavinin ilk üç gününde glukokortikoid (1 g metilprednizolon) ile premedikasyon ve tedavi süresince ve tedaviden sonraki birkaç hafta süresince herpes virüs enfeksiyonları için günde iki kez 200 mg oral asiklovir ile herpes virüs profilaksisi uygulanmalı, ve hastalar yan etkiler yönünden izlem altında tutulmalıdır. Alemtuzumab'ın başlıca yan etkileri infüzyon yeri reaksiyonları (hastaların %90'ında görülen baş ağrısı, döküntü, bulantı ve ateş gibi etkiler), enfeksiyonlar, ve otoimmün bozuklukları (tiroit otoimmünitesi, immün trombositopenik purpura vb.) içerir. Enfeksiyöz yan etkiler arasında, hastaların %16-18'inde herpes viral enfeksiyonları görülmüş ve bu nedenle tedavi protokolüne infüzyondan sonraki 28 gün boyunca profilaktik asiklovir tedavisi eklenmiştir. Tiroit otoimmünitesi de alemtuzumab tedavisinden 2 yıl sonra hastaların %16-18'inde görülmüştür.⁴⁶

Mitoksantron

Hem ataklarla seyreden, hem de progresif MS formlarında kullanılmak üzere onay almış bir tedavi olan mitoksantron aynı zamanda progresif MS' de kullanım endikasyonu bulunan tek ilaçtır. Fakat kardiyak toksisite, tedaviye bağlı akut lösemi gelişmesi riski ve yarara ilişkin kanıtların kısıtlı olması nedeniyle güncel kılavuzlarda kullanımını sadece diğer tedavilere yanıtız hızlı ilerleyici hastalığı olan hastalar ile sınırlandırılmıştır. Elli yaşın üzerindeki, engellilik skoru yüksek olan, ve ciddi spinal kord atrofisi olan hastalarda mitoksantron gibi yoğun immunosupresyon yapıcı ilaçlara yanıt olasılığı çok daha düşüktür.⁴⁷

Dimetil fumarat:

Fumaratlar nöral koruyucu ve immünomodülatör özellik gösterirler. Başlangıç dozu günde iki kez oral yoldan 120 mg şeklindedir. Yedi gün sonra dozun günde iki kez 240 mg' a çıkarılması gerekir. En sık görülen yan etkileri sıcak basması ile ishal, bulantı ve karın ağrısı

gibi gastrointestinal semptomlardır. İlacın yemeklerle birlikte alınması gastrointestinal rahatsızlıkları hafifletebilir. Bununla birlikte tedavi altında lenfosit sayısında azalma görülebileceğinden hastalar altı ayda bir yapılacak hemogram takibi ile kontrol edilmelidir ve lenfositopeni gelişmesi durumunda ilaç bırakılmalıdır.⁴⁸

Fingolimod

Sfingozin 1 fosfat reseptörünü modüle ederek lenfosit göçünü etkileyen ve lenfositlerin lenf nodlarında sekestrasyonunu sağlayan bir sfingozin analogudur. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, grip, ishal, sırt ağrısı, karaciğer enzimlerinde artış ve öksürüktür. Daha nadir olarak bradikardi ve atrioventriküler blok (ölümcül olabilir), maküler ödem, solunum fonksiyonlarında azalma ve tümör görülebilir. Bu kapsamda, maküler ödem riski artmış olan diyabet hastalarında da ilacın kullanılmaması önerilir. İlaça başlanmadan önce hastaların tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, elektrokardiyografi , göz muayenesi, varisella serolojisi ve antikoru negatifse tedaviden en az bir ay önce varisella zoster aşılmasının yapılması, ve prekanseröz cilt lezyonlarının taranması amacıyla cildiye muayenesinin yapılması gerekir. İlk doz hastanede verilmeli, tedavi süresince de hastalar enfeksiyon bulguları yönünden takip edilmeli, canlı aşılardan kaçınılmalı, göz muayenelerini üç ila dört ay içerisinde tekrar etmelidirler. İlaç teratojendir.^{49,50}

2.1.8.3. Teriflunamid Tedavisi Etkinliği ve Güvenirliliği

Teriflunomid, immunsupresif bir ajan olan leflunomid adlı bileşiğin aktif metabolitidir. Teriflunomid, nükleik asitlerden biri olan pirimidinin hücre içindeki de novo sentezinde görev yapan dihidro-rotat dehidrogenaz (DHODH) enzimini nonkompetatif ve reversibl olarak inhibe eder. Teriflunamidin bu mekanizmayla T ve B lenfositlerinin oluşmasını önlediği saptanmıştır. Bu durum daha az aktive T ve B hücrelerinin kan beyin bariyerini geçmesini, dolayısıyla santral sinir sisteminde T ve B hücre oranının azalmasını sağlar. Teriflunamidin bu doğrudan etkisinin yanında, T hücreleri ile antijen sunan hücrelerin arasındaki ilişkiyi bozduğu ve nükleer faktör kappa B yolu ile etkileşerek DNA sentezinde bozulmaya neden olduğu da öne sürülmüştür. DNA sentezini bozucu etkisinin ağırlıklı olarak protein tirozin kinaz enzimini inhibe etmesinin sonucunda olduğu düşünülmekte, ancak bu bilgiler daha çok in vitro çalışmalara dayanmaktadır.⁵¹

RR MS'in yanısıra SP MS hastaların da dahil edildiği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 8,5 yıllık bir faz II çalışmasında 7 mg/gün teriflunomid, 14 mg/gün teriflunomid ve plasebo grupları karşılaştırılmıştır. Her iki teriflunamid doz grubunda plaseboya göre kontrast tutan MRG lezyonlarında % 60 oranında azalma, ek olarak T1 ve T2 sekanslarındaki lezyon yükünde gerileme saptanmıştır. Yüksek doz alan grupta ayrıca engellilik progresyon indeksinde gerileme saptanmıştır. Her iki teriflunamid doz grubunda yıllık atak sayısında, istatistiksel anlamlı bir azalma eğilimi gözlenmiştir.⁵²

Yakın tarihte yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III (TEMSo) çalışmasında 7 mg ve 14 mg/gün teriflunomid ile plasebo grupları karşılaştırılmıştır.⁵³ Bu çalışma ile ilgili ön bilgilere göre her iki teriflunamid doz grubunda yıllık atak sayısı plaseboya göre anlamlı ölçüde azalmıştır. Bu çalışmanın kesin sonuçlarında teriflunomidin her iki doz grubunda yıllık atak sayısında azalma, yüksek doz grubunda(Teriflunamid 14 mg/gün) ile engellilik progresyon indeksinde gerileme sağladığı, MRG bulguları üzerinde de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. KİS' lı hastaların dahil edildiği devam eden diğer bir faz III çalışmasında (TOPİC) teriflunomidin etkinliği ve güvenilirliği ile hastalığın MS' e dönüşüm süresi araştırılmaktadır.⁵⁴

Teriflunomidin oral biyoyararlanımı yaklaşık % 100'dür. Teriflunomid'in farmakokinetik özellikleri, gıda alımı, hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, cinsiyet veya yaş ile önemli derecede farklılık göstermez. Teriflunomid yaygın olarak plazma proteinine bağlanır (>% 99).

Teriflunamid tedavi izleminde hastaların yaklaşık %90'ında yan etki gözlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda tedavinin ilk yılında yan etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür. Nazofarenjit ve baş ağrısı yaygın görülen yan etkidir. Laboratuvar incelemede ise serum ALT artışı sık görülmektedir. Ciddi yan etkiler doza bağımlı gözlenmemiştir. TEMSo çalışmasında doza bağımlı olmaksızın 82 hasta(çalışmanın %11 vakası) şiddetli yan etki nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.⁵⁵

Çalışmalarda serum ALT artışının tedavinin kesilmesinde en yaygın neden olduğu görülmüştür. Tedavinin kesilmesine neden olabilecek diğer yan etkiler daha seyrek görülmüştür. En sık bildirilen hepatik bozukluk olan serum ALT artışı sıklıkla tedavinin ilk yılında ortaya çıkmıştır. Çalışmalarda çoğu hastada serum ALT düzeyinin kırk gün içinde gerilediği gözlenmiştir. Çalışmada hastaların %11,2(8 hasta)' sinde serum ALT değeri

normal aralığa dönmemiştir. Sonuçta serum ALT düzeyi normal değerin üst sınırın üç katından fazla ise yakın serum ALT takibi önerilmiştir. Teriflunamid tedavisi alan hastalarda malignite artışı saptanmamıştır. 14 mg teriflunamid tedavisi alan gruptan 9 hastada, 7 mg teriflunamid tedavisi alan gruptan 5 hastada elektrofizyolojik inceleme sonucunda periferik nöropati ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Periferik nöropati nedeniyle 3 hastanın tedavisi durdurulmuştur.⁵⁵

2.2. PERİFERİK NÖROPATİLER

Periferik nöropati; periferik motor, duysal, otonom sinirlerin çok çeşitli sebepler ile tek tek ya da bir arada hasarlanması sonucu oluşan nörolojik patolojik tablodur. Periferik nöropati; motor güçsüzlük, duysal bozukluk, derin tendon reflekslerinin kaybı ve kaslarda zayıflık bulguları ile seyrederek. Doğru tanı için semptomlar, fizik muayene bulguları, elektrofizyolojik incelemelerle birlikte değerlendirilmelidir.

Elektrofizyolojik çalışmalar periferik nöropati tanısında sensitif ve spesifik ölçümlerdir. Periferik nöropati de nöropatinin dağılımı, tipi (esas olarak demiyelinizan, aksonal özellikler), gelişim süresi ve nöropatinin seyri değerlendirilir. Elektrodyagnostik çalışmalar nöropatini dağılımını mononöropati, mononöropati multipleksi, pleksopati veya polinöropati ile uyumlu olup olmadığını belirlemede yardımcıdır. Ayrıca elektrodyagnostik çalışmalar ile nöropatinin tipi (demiyelinizan veya aksonal) belirlenmektedir.

Mononöropati; Mononöropati terimi, tek bir periferik sinirin fokal lezyonunu ifade eder. Yaygın sebepler travma, fokal sıkıştırma ve tuzaklanmalardır. Karpal tünel sendromu en sık görülen mononöropatidir

Mononöropati multipleks; Mononöropati multiplekste ise aynı hastalık süreci periferik sinirleri farklı zamanlarda yerleşen multipl odaklar halinde etkiler. Mononöropati multipleks için en tipik örnekleri poliarteritis nodosa ve Churg-Strauss allerjik granulomatosisi gibi nekrotizan vaskülitlere bağlı periferik nöropatiler oluşturur.

Polinöropati; periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hastalanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Polinöropatinin yaygın metabolik nedenleri arasında renal yetmezlik, diyabet ve hipotiroidi yer almaktadır. B12 vitamin eksikliğide sık görülen nedenlerden biridir. Aksonal nöropati için en yaygın toksik nedenler alkol ve nörotoksik ilaçlardır.⁵⁶Bir çok polinöropatiler motor ve duyu sinir tutulumunu içerir, bazıları ise otonom sinir sistemi tutulumu ile seyreder.

Polinöropati analiz edildiğinde sürecin motor ağırlıklı, daha az duyuusal tutulumla

		Sağ	Sol

(motor duyuusal) ya da tersi (duyu-motor) ya da saf motor, duyu ya da otonomik şekilde gittiği görülür.

Zamansal süreç de oldukça önemlidir. Akut bir başlangıç (örn. hızlı ilerleme) hemen her zaman enflamatuvar, immünolojik, toksik ya da vasküler bir etiyoloji için

tanısaldır. Yıllar içinde yavaş gelişen bir nöropati, herediter ya da nadir bir metabolik hastalığı işaret eder. Çoğu toksik, nütrisyonel ve sistemik sinir hastalığı subakut ya da erken kronik şekilde birkaç haftada ya da ayda gelişir. Ayrıca semptomların ilerlemesi hakkında hastanın anlattıklarına ek olarak, kas atrofisi gibi bulgular sürecin nispeten uzun süreli birkaç aylık olduğuna işaret eder.

Modifiye Nöropati Disabilite Skoru

NDS özellikle iyi yetişmiş ve deneyimli bir hekim tarafından yapıldığında oldukça sensitif ve spesifik bir testtir. Her iki ayakda vibrasyon, ısı,keskin duyu testi ve aşıl refleksi değerlendirilir. Modifiye NDS 3ila 5 puan arasındaki hastalar hafif derecede nöropati, 6 ila 8 puan orta periferik nöropati ve 9 ila 10 puan arası ağır nöropati kabul edilir.⁵⁷

Tablo 3 modifiye Nöropati disabilite skoru

Vibrasyon Duyusu	Normal:0 Anormal:1		
Sıcaklık duyusu	Normal :0 Anormal:1		
İğne duyusu	Normal:0 Anormal:1		
Aşıl refleksi	Normal:0 Azalmış:1 Kaybolmuş:2		

Michigan Nöropati Değerlendirme Sorgusu

MNSI muayene bulguları ve nöropati lehine semptomların sorgulandığı anket çalışmasından oluşmaktadır.⁵⁸

Anket değerlendirilmesinde hastaların kendilerinin cevapladıkları kısımlardaki 1-3-5-6-8-9-11-12-14 ve 15. soruların cevaplarında ‘evet’ yanıtları 1 puan, 7. ve 13. sorularda ‘hayır’ yanıtları 1 puan olarak kabul edilir. Dördüncü ve 10. sorular da yanılma payını ortadan kaldırmaya yönelik sorulmuş ve 0 puan olarak değerlendirilir.

Michigan Nöropati Tarama Sorgusu’ nun fiziksel değerlendirme kısmı bir uzman tarafından yapılmalıdır. Her iki ayak için ayrı ayrı puanlama yapılır. Muayenede inspeksiyon, vibrasyon duyusu, ayak bileği refleksi, monofilamen testi değerlendirilir. İnspeksiyon esnasında aşırı kuru cilt, fissür, nasır, deformiteler(çekiç parmak, halluks valgus, eklem subluksasyonu, belirgin metatarsal çıkıntılar) anlamlıdır. MNSI muayene total puanlamasında 2’nin üstünde değerler nöropati lehine anlamlı kabul edilir.

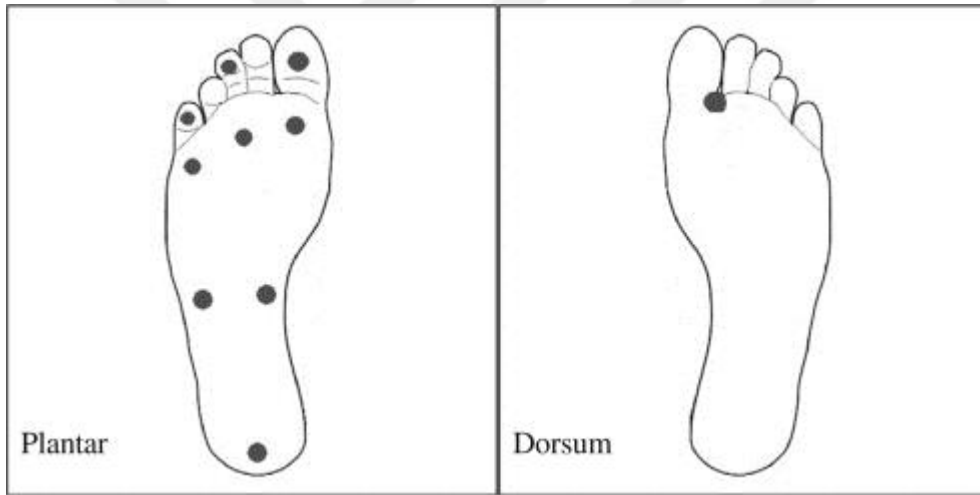
Vibrasyon duyusu; 128 Hz frekanslı bir diyapazon ayak başparmağı DIP kemik çıkıntısına konularak değerlendirilir. Bu esnada muayene eden kişi başparmağı ve işaret parmağı ile hastanın başparmağına dokunur. Hasta diyapozanın titreşimi hissediyorsa muayene eden kişinin hissettiği titreşim süresi ile hastanın hissettiği sürenin arasındaki farka dikkat edilir bu fark 10 sn üzerinde ise vibrasyon duyusu azalmış kabul edilir.

Refleks muayenesi; ayak bileği refleksi değerlendirilir, refleks yoksa hastanın Jendrassik manevrasını gerçekleştirilmesi istenir. Tek başına Jendrassik manevrası ile elde

edilen refleksler için güçlendirilmiş refleks olarak adlandırılır. Jendrassik manevrası ile refleks elde edilemiyorsa refleks yok kabul edilir

Monofilament Duyu Testi; Duyu değerlendirmesi 5.07 'lik Semmes-Weinstein monofilamenti ile her iki ayağın 10 farklı noktasından (dorsal yüzde birinci ve ikinci parmakların arası, plantar yüzünde başparmak, üçüncü parmak, beşinci parmak, birinci, üçüncü, beşinci metatarsal baş, ayağın medial ve lateral ortası ve topuk) duyu kaybı test edildi. 5.07 'lik(10 gr) SemmesWeinstein monofilamentinin bükülmesine yetecek basınç 1 sn süresinde uygulandı. Hastalara 10 farklı bölgede bu basıncı hissedip hissetmediği soruldu ve doğru hissettiği bölge sayısı kaydedildi. Monofilament duyu testinde 1 ila 7 evet yanıtı azalmış, 8 ila 10 evet yanıtı normal kabul edilir.

Şekil 1: Monofilament Duyu Test Noktaları



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız T.C. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul'unun 27.04.2016/KOGOEK01.2 sayılı izni ile yapıldı. Çalışmaya alınan bütün hastalara ve sağlıklı gönüllülere, çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı onayları alındı.

Hasta alınma kriterleri:

1. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Multipl Skleroz polikliniği tarafından takip altında teriflunamid tedavisi alan MS tanılı hastalar
2. 18- 60 yaş aralığında olması
3. Herhangi bir kronik hastalığı olmaması (hematolojik, hepatik, vb..)

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

1. Nöropati nedeni olabilecek diğer sistemik hastalık öyküsü (DM, tiroid fonksiyon bozukluğu, kronik böbrek yetmezliği, karaciger hastalığı, artrit, periferik vasküler hastalıklar)
2. B12 vitamini düşüklüğü olan hastalar
3. Alkol veya madde bağımlılığı öyküsü olması , geçmişinde periferik nöropati yapan ilaç kullanımı

Çalışmaya alınan olguların iki ayrı zamanda (minimum üç ay sonra) polinöropati derecelendirilmesi modifiye Nöropati Disabilite Skoru ve Michigan Nöropati Tarama Sorgusu'na göre yapıldı. Hastaların semptomları MNSI anketi ile değerlendirildi. MNSI ve modifiye NDS analizinden sonra tüm olguların duyuşal ve motor sinir iletim çalışmaları ölçüldü. Hastaların kontrol değerlendirmede elde edilen sinir ileti sonuçları ve nöropati skalaları ilk değerlendirmede elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldı. Kümülatif etkiyi saptamak amaçlı hastaların Teriflunamid tedavi süresi ile nöropati skalaları, sinir ileti sonuçları arasındaki ilişki nonparametrik korelasyon yöntemiyle (spearsman rho) istatistiksel açıdan incelendi.

3.1.Elektrofizyolojik İnceleme Protokolü

Elektrofizyolojik testler nöropatinin karakterinin ve progresyonunun değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Elektrofizyolojik teknikler, tüm dünyada bir çok elektrofizyoloji laboratuvarında uygulanabilen en objektif, duyarlı, spesifik ve geçerli yöntemler olma avantajına sahiptir.

Nöroloji Polikliniği Elektrofizyoloji Laboratuvarında Natus Nicolet EMG cihazı ile nöropati olup olmadığı değerlendirildi. Motor sinir ileti çalışmasında üst ekstremitede N. Medianus ve N. Ulnaris, alt ekstremitede N. Tibialis ve N.Peronealis distal latansı, ileti hızı ve BKAP amplitüdü değerlendirildi. Duysal ileti çalışmasında üst ekstremitede median sinir ve ulnar sinir duysal yanıt distal latansları, duysal aksiyon potansiyelleri ve ileti hızları ölçüldü. Alt ekstremitede ise sural sinir distal latansı, duysal aksiyon potansiyeli ve ileti hızı ölçüldü. F dalgası latans değerleri N.Medianus ve N.tibialis sinirlerinden kaydedildi.

N. Ulnaris Duysal İletimi: 5. parmaktan yüzük elektrot kullanılarak bilek çizgisinden 2 cm yukarıdan volar yüzden elektrik uyarı ile antidromik ulnar sinir duysal iletim kayıtlaması yapılmıştır.

N. Medialis Duysal İletimi: El başparmağında yüzük elektrot kullanılarak bilek çizgisinden 1–3 cm yukarıdan bilek çizgisinin orta noktasından elektrik uyarı ile antidromik median sinir duysal iletim kayıtlaması yapılmıştır.

N. Suralis Duysal İletimi: Bipolar yüzeyel elektrot lateral malleol üzerine yerleştirilerek uyarı 12–15 cm proksimalden verilerek antidromik sural sinir duysal iletim kayıtlaması yapılmıştır.

N. Medianus Motor İletimi; Yüzeyel kayıt elektrotlar abduktor pollicis brevis kasına yerleştirilerek el bileği ve dirsek ön yüz brakial arter medialinden uyarı verilerek median sinir motor iletimi kayıt edilmiştir.

N. Ulnaris Motor İletimi; Yüzeyel kayıt elektrotlar hipotenar yan yüze yerleştirilerek el bileği ve kubital sulkustan uyarı verilerek ulnar sinir motor iletimi kayıt edilmiştir.

N. Tibialis Motor İletimi; Yüzeyel kayıt elektrotu abduktor hallusis kasına yerleştirilerek uyarı iç malleol ve fossa poplitea'dan verilerek tibialis posterior motor iletimi kayıt edilmiştir.

N. Peronalis Motor İletimi; Yüzeyel kayıt elektrodu ekstensor digitorium brevis kasına yerleştirilerek ayak bileği ön yüzü ve fibula başından uyarılarak peroneal sinir motor iletimi kayıt edilmiştir.

F Dalgası Latans Ölçümü; F dalgası latans ölçümü için median ve tibial sinirler kullanılarak 3/sn frekansında 10 uyarı verilmiştir. Tüm yanıtların latansları ölçülerek en kısa F latans kayıt edilmiştir.

Sinir ileti çalışmalarında elde edilen sonuçlar Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı' nın EMG alt biriminde kullanılan referans değerler baz alınarak yorumlandı.

Tablo4. Duysal Sinir İleti Normal Değerleri

Sinir	Minimum Amplitüd (mV)	Minimum Hız (m/sn)	Maksimum Latans (msn)
N.Medianus	20	50	3.5
N. Ulnaris	17	50	3.1
N. Suralis	6	40	4.4

Tablo5. Motor Sinir İleti Normal Değerleri

Sinir	Minimum Amplitüd (mV)	Minimum Hız (m/sn)	Maksimum Distal Latans(msn)
N.Medianus	4	50	4.4
N.Ulnaris	6	50	3.3
N.Peronialis	2	44	6.5
N.Tibialis	4	41	6.7

Tablo 6. F dalgası Latansı

Sinir	Maksimum F Dalgası Latansı(msn)
N.Medianus	31
N. Tibialis	56

3.2.İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.th - 75.th persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılıklar normal dağılım varsayımı sağlandığı durumlarda Bağımlı örneklerde t testi, normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumlarda Wilcoxon t testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4.BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Multipil Skleroz polikliniğinden Teriflunamid tedavisi alan 60 hasta çalışmaya alındı. Olguların 36' sı (%60) kadın, 24' ü (%40) erkek cinsiyette idi. Hastaların ortalama yaşı $40,58 \pm 11,267$ yıl idi. Olguların ortalama vucud kitle indeksi $25,77 \pm 5,613$ kg/m² idi.

Tablo 7. Hastaların cinsiyet dağılımı, ortalama yaş aralığı, ortalama VKI

	Sayı	Yüzdelerik
Olgu Sayısı	60	
Cinsiyet		
Kadın	36	%60
Erkek	24	%40
Ortalama yaş	40,58±11,26 yıl	
Ortalama VKI	25,77±5,61 kg/m ²	

Hastaların iki ayrı zamanda (en az 90 gün sonra) NDS, MNSI muayene, MNSI anket çalışması ve sinir ileti sonuçları karşılaştırıldı.

Tablo 8. Hastaların modifiye NDS, MNSI, MNSI anket sonuçlarının ortalama(median) değerleri

	İlk Değer(median)	Kontrol Değer(median)	P
NDS	3,00(1,00-4,00)	2,00(1,00-4,00)	0,692
MNSI	2,00(1,00-3,50)	2,00(1,00-3,00)	0,786
MNSI anket	2,00(1,00-3,00)	2,00(1,00-4,50)	0,001

Hastaların NDS ve MNSI muayene ilk değerlendirme skoru ile kontrol değerlendirme skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(P>0,05). MNSI anket ilk değerlendirme ve kontrol sırasındaki değerleri aradaki fark istatistiksel olarak önemli düzeyde anlamlıydı(p:0,001).

Hastaların sinir ileti çalışmalarında N. Medianus duysal amplitüdü ilk çalışmada ortalama(mean) 44,71 ±18,7 mV, kontrol çalışmada 43,04±18,79 mV, N. Medianus duysal ileti hızı ilk çalışmada 56,32±8,22 m/sn, kontrol çalışmada 57,64±7,46 m/sn saptandı. N. Medianus duysal amplitüdünde ve ileti hızında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.(P:0,230, P:0,271) . N. Medianus duysal latansı ilk değerlendirmede 2,10(1,98-2,30) msn, kontrol değerlendirilmesinde 2,29(2,12-2,51) msn olarak saptandı bu fark istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı kabul edildi(P:0,002). N. Ulnaris duysal amplitüdü ilk değerlendirmede ortalama(mean) 44,66±20,39 mV, kontrol değerlendirmesinde 40,84±18,21 mV, N. Ulnaris duysal latans ilk değerlendirmede ortalama(median) 1,90(1,77-2,03) msn, kontrol değerlendirilmesinde ortalama 1,98(1,82-2,19) msn saptandı.

Tablo 9. Hastaların duyu sinir ileti sonuçlarının ortalama(mean, median) değerleri

	İlk Değer	Kontrol Değer	P
Median Amplitüd (mV)	44,71±18,78	43,04±18,79	0,230
Median Latans(msn)	2,100(1,98-2,30)	2,29(2,12-2,51)	0,002
Median Hız(m/sn)	56,32±8,22	57,64±7,46	0,271
Ulnar Amplitüd(mV)	44,66±20,39	40,84±18,21	0,049
Ulnar Latans(msn)	1,90(1,77-2,03)	1,98(1,82-2,19)	0,011
Ulnar Hız(m/sn)	56,54±6,22	55,57±5,59	0,584
Sural Amplitüd(mV)	12,16±7,16	10,46±6,31	0,184
Sural Latans(msn)	2,71(2,14-3,28)	2,34(1,88-2,86)	0,004
Sural Hız(m/sn)	44,00(40,47-48,00)	48,50(41,75-55,00)	0,009

İki değerlendirme arasında N. Ulnaris duysal amplitüdünde ve N. Ulnaris duysal latansında istatistiksel olarak nöropati lehine anlamlı fark saptandı. (P:0,049, P:0,011). N. Suralis amplitüdü ilk değerlendirme ortalama (mean) 12,16±7,16 mV, kontrol değerlendirilmesinde ortalama 10,46±6,31mV saptandı. N. Suralis amplitüdünün kontrol değerlendirme ve ilk değerlendirme arasında istatistiksel farklılık saptanmadı(p:0.184). N.Suralis ileti hızı ilk değerlendirmede ortalama (median) 44,00(40,47-48,00) m/sn kontrol çalışmada 48,50(41,75-55,00) m/sn, N. Suralis latansı ilk çalışmada ortalama (median) 2,71(2,14-3,28) msn kontrol değerlendirmesinde ortalama 2,34(1,88-2,86) msn saptandı.

Farklı zamanlardaki değerlendirme sonucu ileti hızı ve distal latans istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark saptanmakla birlikte sonuçlar nöropati gelişimi lehine saptanmadı.

Tablo 10. Hastaların motor sinir ileti sonuçlarının ortalama(mean, median) değerleri

Motor sinir	İlk Değer	Kontrol Değer	P
Median Amplitüd(mV)	10,40±2,75	10,54±2,20	0,713
Median Latans(msn)	3,61±0,74	3,09±0,38	0,697
Median Hız(m/sn)	59,06±5,61	60,47±4,63	0,123
Ulnar Amplitüd(mV)	9,94(8,70-10,80)	9,55(8,75-10,70)	0,231
Ulnar Latans(msn)	2,29(2,08-2,45)	2,29(2,08-2,60)	0,175
Ulnar Hız(m/sn)	62,11±6,01	65,33±4,50	0,000
Tibial Amplitüd(mV)	9,99±3,52	9,73±3,38	0,82
Tibial Latans(msn)	4,81±1,02	4,60±0,88	0,78
Tibial İleti Hızı(m/sn)	45,77(42,50-48,00)	46,00(43,75-49,00)	0,52
Peroneal Amplitüd(mV)	3,29(2,39-4,67)	3,40(2,67-4,42)	0,407
Peroneal Latans(msn)	3,85(3,37-4,44)	4,08(3,54-4,70)	0,358
Peroneal Hız(m/sn)	48,00(45,50-52,00)	49,00(45,75-52,00)	0,029

Hastaların iki ayrı zamanda (en az 90 gün fark) ölçülen N. Medianus, N.Ulnaris, N. Peronalis, N. Tibialis sinirlerin motor yanıtların amplitüd değerleri, distal latansları, ileti hızları karşılaştırıldı, Motor ileti çalışmalarında nöropati lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. N. Medialis F dalgası, N. Tibialis F dalgası latansları karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 11. Hastaların F minimum dalga lantansı sonuçlarının ortalama(mean, median) değerleri

F yanıt	İlk Değer	Kontrol Değer	P
Median F	25,71(24,57-27,04)	25,66(24,82-27,62)	0,057
Tibial F.	48,90(46,04-50,90)	47,44(45,36-51,41)	0,152

Hastaların teriflunamid tedavisinden sonra (minimum 90 gün) duysal sinir ileti çalışmalarında nöropati lehine istatiksels olarak anlamlı farklılık saptanmakla birlikte motor ileti çalışmaları ve F dalgası minimum latans yanıt değerlerinde istatiksels olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Duysal sinir ileti çalışmalarında ılımlı düzeyde elektrofizyolojik etkilenme gözlendi. Kontrol klinik değerlendirme çalışmasında modifiye NDS, MNSI muayene sonuçlarında istatiksels olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol MNSI anket skorunda ise hastalar nöropati lehine artış saptandı, istatiksels olarak bu artış yüksek düzeyde anlamlı saptandı.

Hastaların ilk muayenede elde edilen modifiye NDS, MNSI muayene, MNSI anket ve sinir ileti ölçümleri, ilaç kullanım süresi ile nonparamedik yöntem(spearsman rho) ile kıyaslandı.

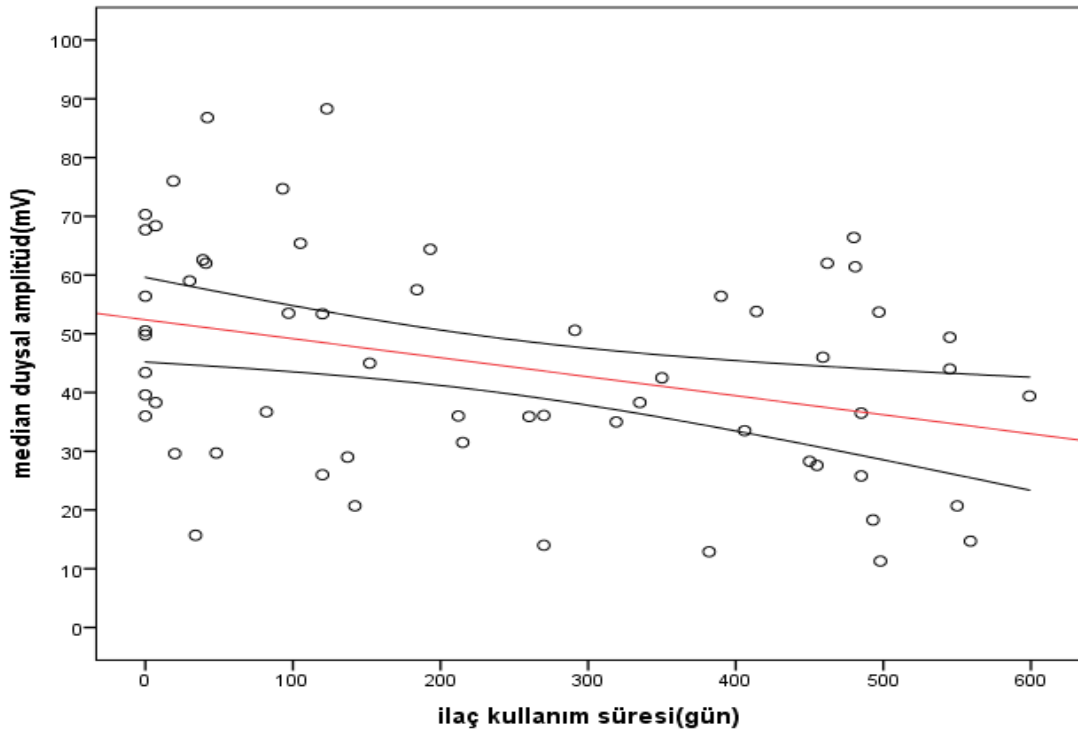
Tablo 12. Teriflunamid tedavisi alan hastaların ilaç kullanım süresi ile NDS, MNSI, MNSI anket ve sinir ileti değerlerinin nonparametrik korelasyonu

	Hasta Sayısı	Corr.Coeff.	P
NDS	59	,530	0,000
MNSI	59	,421	0,001
MNSI anket	59	,045	0,737
Median Duysal Amplitüd	59	-,348	0,007
Median Duysal Latans	59	,376	0,003
Median Duysal İleti Hızı	59	-,387	0,002
Ulnar Duysal Amplitüd	59	-,294	0,024
Ulnar Duysal Latans	59	-,009	0,944
Ulnar Duysal İleti Hızı	59	-,030	0,823
Sural Amplitüd	58	-,122	0,361
Sural Latans	58	,136	0,308
Sural İleti Hızı	58	-,142	0,287
Median Motor Amplitüd	59	-,353	0,006
Median Motor Distal Latans	59	,367	0,004
Median Motor İleti Hızı	59	-,280	0,031
Ulnar Motor Amplitüd	59	-,314	0,016
Ulnar Motor Distal Latans	59	,098	0,458
Ulnar Motor İleti Hızı	59	-,101	0,446
Tibial Motor Amplitüd	59	-,309	0,017
Tibial Motor Distal Latans	59	,008	0,952
Tibial Motor İleti Hızı	59	-,277	0,083
Peroneal Motor Amplitüd	59	,099	0,458
Peroneal Motor Distal Latans	59	,074	0,579
Peroneal Motor İleti Hızı	59	-,093	0,489
Median F dalgası	58	,055	0,682
Tibial F dalgası	57	,044	0,742

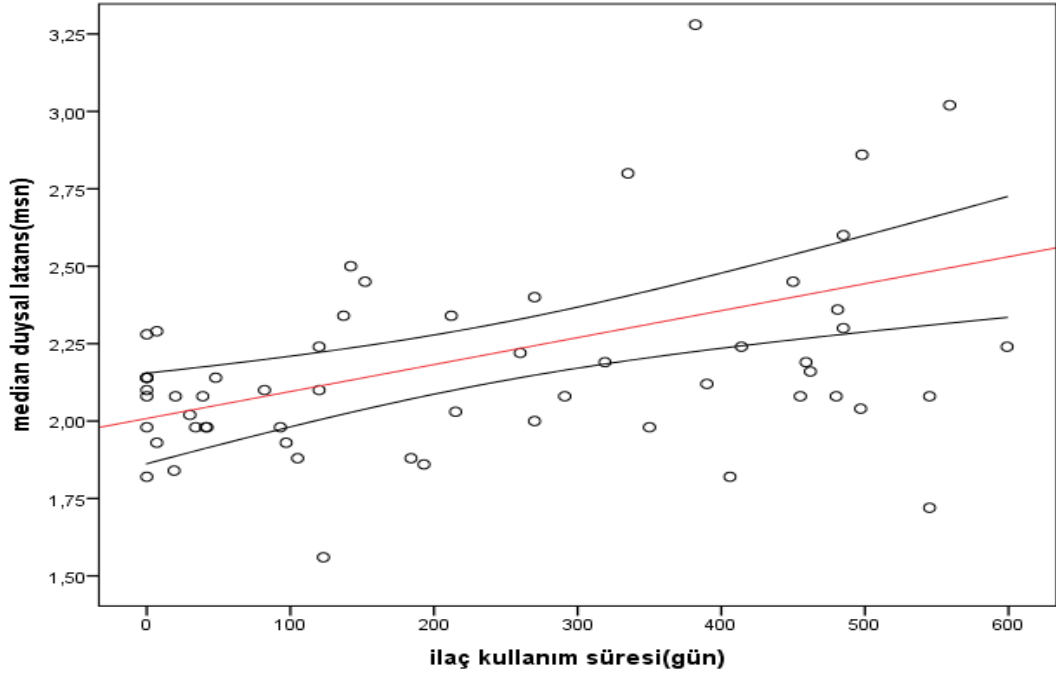
NDS ve MDSI muayene ilaç kullanım süresi ile korelasyonunda ilaç kullanım süresi arttıkça MDSI muayene ve NDS puanlarında yüksek düzeyde anlamlı artış(NDS korelasyon kat sayısı pozitif ve $p < 0,000$, MDSI korelasyon kat sayısı pozitif ve $p: 0,001$) saptandı. MDSI anket çalışmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sinir ileti çalışmalarında Nervus Medianus duysal yanıt ileti hızı ile ilaç kullanım süresi arasında, negatif yönlü, yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir($p: 0,002$). Nervus medianus duysal yanıt amplitüdü ile ilaç kullanım süresi arasında, negatif yönlü, yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. ($p: 0,007$) Nervus Medianus duysal distal latans süresi ile ilaç kullanım süresi arasında, pozitif yönlü, istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir($p: 0,003$)

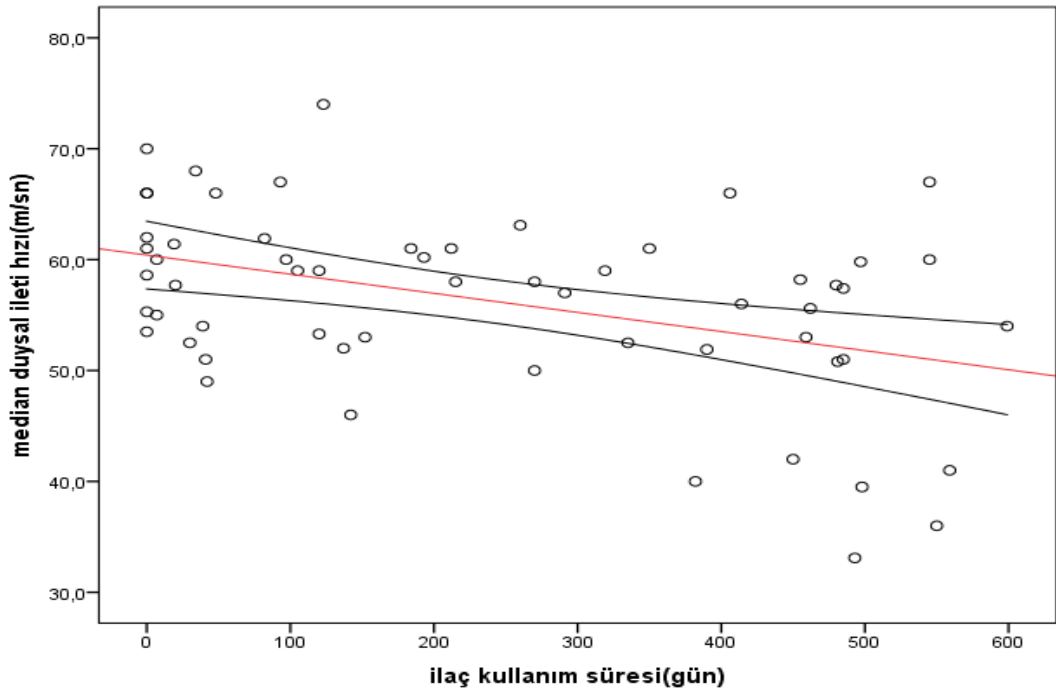
Grafik 1. N.Medianus duysal amplitüd ile teriflunamid tedavi süresi arasındaki ilişki



Grafik 2. N. Medianus duysal distal latans ile teriflunamid tedavi süresi arasındaki ilişki



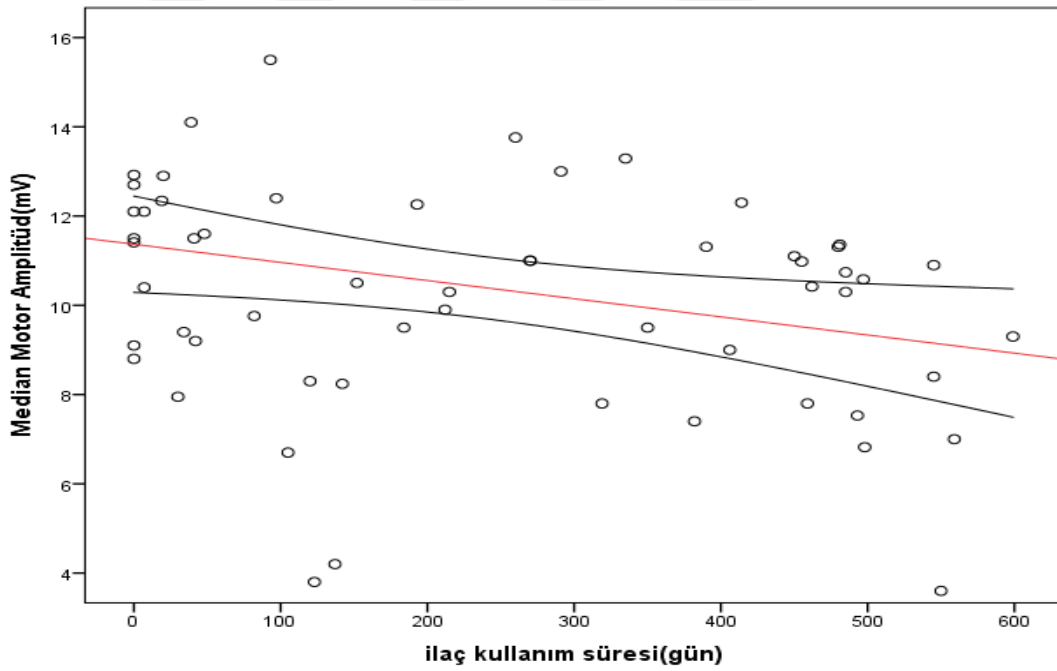
Grafik 3. N. Medianus duysal yanıt ileti hızı ile teriflunamid tedavi süresi arasındaki ilişki



Ulnar sinir duysal yanıt amplitüdü ile ilaç kullanım süresi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır(p:0,024), diğer duysal sinir ileti çalışmaları ile ilaç kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

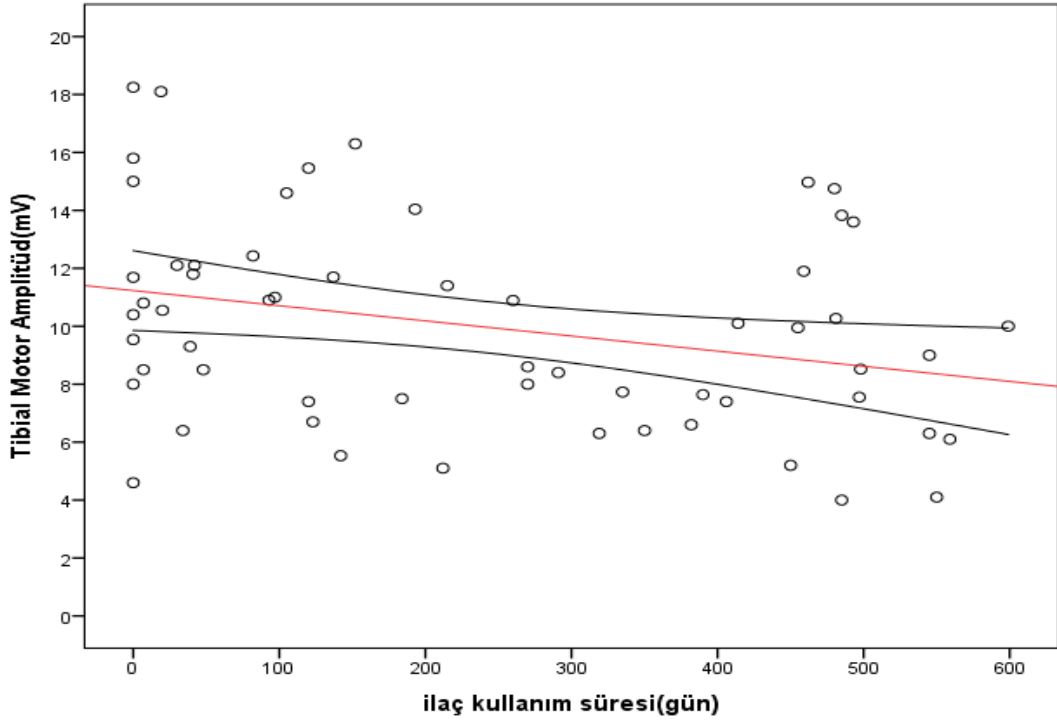
Motor sinir ileti çalışmalarında N. Medianus motor sinir amplitüdü ile ilaç kullanım süresi arasında negatif yönde istatistiksel açıdan yüksek düzeyde anlamlı ilişki saptandı, N. Medianus motor ileti hızı ile ilaç kullanım süresi arasında da negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (P:0,006, P:0,031). N. Medianus motor distal latansı ile ilaç kullanım süresi arasında pozitif yönde yüksek düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı(P:0,004).N. Ulnaris motor amplitüdü, N. Tibialis motor yanıt amplitüdü ile ilaç kullanım süresi arasında negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı(P:0,016, P:0,017).

Grafik 4. N. Medianus motor amplitüdü ile terifunamid tedavi süresi arasındaki ilişki

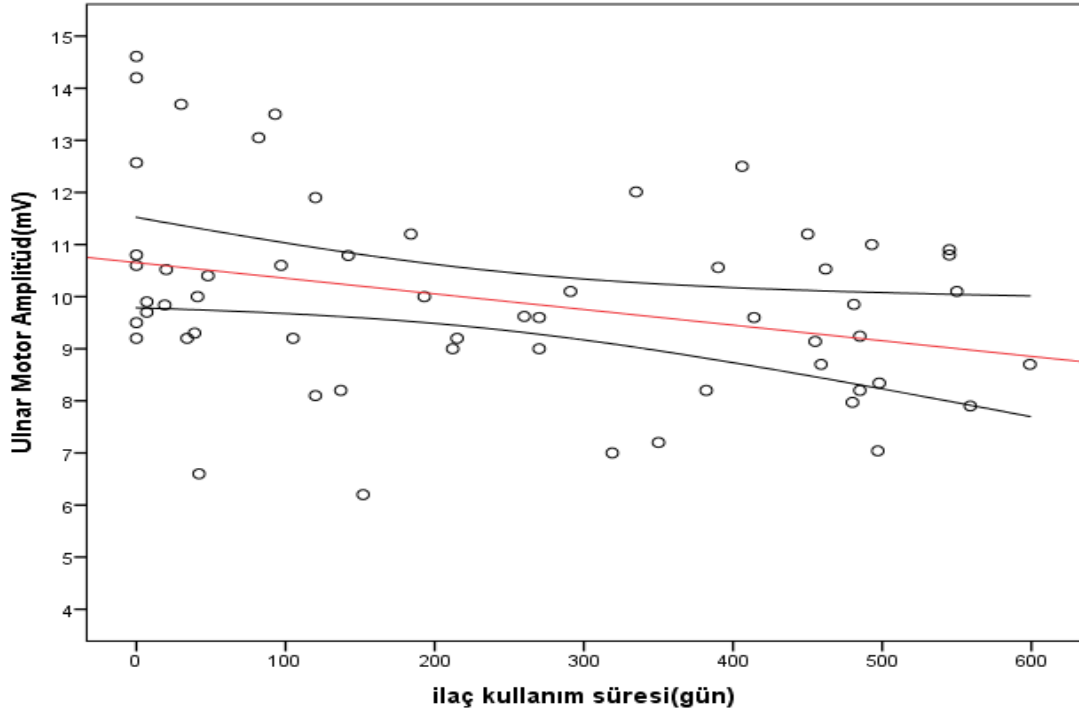


NDS ve MDSI muayene ile ilaç kullanım süresi arasında çok yüksek, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir.(NDS p:0,000, MDS p:0,001)

Grafi 5. N.Tibialis motor amplitüdü ile teriflunamid tedavi süresi arasındaki ilişki



Grafi 6. N.Ulnaris motor yanıt amplitüdü ile teriflunamid tedavi süresi arasındaki ilişki



Tablo 13. Teriflunamid tedavisi alan hastaların EDSS ile NDS, MNSI, MNSI anket ve sinir ileti değerlerinin nonparametrik korelasyonu

	Hasta Sayısı	Corr.Coeff.	P
NDS	57	,271	0,042
MNSI	57	,396	0,002
MNSI Anket	57	,153	0,255
Median Duysal Amplitüd	58	-,135	0,313
Median Duysal Latans	58	,049	0,713
Median Duysal İleti Hızı	58	-,110	0,409
Ulnar Duysal Amplitüd	58	,016	0,908
Ulnar Duysal Latans	58	,102	0,447
Ulnar Duysal İleti Hızı	58	-,229	0,083
Sural Amplitüd	57	,008	0,950
Sural Latans	57	-,003	0,982
Sural İleti Hızı	57	-,042	,756
Median Motor Amplitüd	58	-,084	0,532
Median Motor Distal Latans	58	,096	0,473
Median Motor İleti Hızı	58	-,198	0,144
Ulnar Motor Amplitüd	58	-,251	0,057
Ulnar Motor Distal Latans	58	-,228	0,051
Ulnar Motor İleti Hızı	58	-,258	0,085
Tibial Motor Amplitüd	58	-,113	0,405
Tibial Motor Distal Latans	58	,057	0,673
Tibial Motor İleti Hızı	58	-,390	0,798
Peroneal Motor Amplitüd	58	-,098	0,470
Peroneal Motor Distal Latans	58	,040	0,789
Peroneal Motor İleti Hızı	57	-,188	0,163

Hastaların EDSS skor ile NDS, MNSI, MNSI anket, sinir ileti değerlerinin nonparametrik korelasyonunda sinir ileti ölçümleri ile EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı

ilişki saptanmadı. NDS, MNSI puanları ile EDSS skoru arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Elektrofizyolojik değerleri incelenen olguların sekizinde polinöropati ile uyumlu bulgular saptandı. Bunların beşi duysal tip PNP ile, ikisi sensorimotor PNP ile biri ise Motor Tip PNP ile uyumluydu. Hastaların dördünde ise ılımlı düzeyde median sinir tuzak nöropatisi ile uyumlu olabilecek sinir ileti sonuçları elde edildi. Hastaların sinir ileti çalışmalarında ılımlı ve orta düzeyde patolojik değerler izlendi, vakaların hiç birinde ağır periferik nöropati ile uyumlu bulgular saptanmamıştır.

Tablo 14. Sinir ileti ölçümleri periferik nöropati ile uyumlu saptanan hastaların oranı, yüzdesi

	Sayı	Yüzdelik
Hasta Sayısı	57	
Polinöropati	8	% 14
Duysal Tip PNP	5	% 8,7
SM Tip PNP	2	% 3,5
Motor Tip PNP	1	% 1,7
KTS(ılımlı düzeyde)	4	% 7

TARTIŞMA VE SONUÇ

Periferal nöropati özellikle kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar olmak üzere birçok ilacın yan etkisi olarak görülebilmektedir. İlaç indüksiyonu ile ortaya çıkabilen periferal nöropati çok yaygın olmamasına rağmen tedavi edilebilir nedenler arasında olduğundan önemlidir. Günümüzde medikal tedavi kullanımı artmaktadır, bu yüzden nörologlar açısından ilaç indüksiyonu ile ortaya çıkabilen nöropatiler önemli bir yer kaplamaktadır. Periferal nöropati kuvvet ve his kaybı gibi klinik bulgularla ortaya çıkabilir, bu tür yan etkiler hastaları rahatsız etmesine karşın hayatı tehdit edici değildirler. Periferal nöropatiye neden olan ilaç tedavisi kesilince bulgular gerileyebilir ancak bununla birlikte sinir hasarı bazen kalıcı olabilir.

Birçok ilacın periferal nöropati oluşturma mekanizması aydınlatılamamıştır. Çok sayıda ilaç ve toksik ajan periferal nöropati ile ilişkilendirilmesine rağmen bu ilaç ve toksik ajanların birçoğu için objektif kanıt eksiktir. Periferal nöropatiler kronik ilaç kullanımında sıklıkla ortaya çıkmaktadır.

MS nedeni tam olarak belli olmayan genetik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği santral sinir sisteminin kronik otoimmün demiyelizan hastalığıdır. 1980' li yıllarda MS tedavisi sadece semptomatik tedavi ve immunsupresif tedavi basamaklarından oluşurken 1993 yılında immunomodulator tedaviler enjektabl formu ile piyasaya çıkmıştır.⁴⁴ MS' de güncel tedavi ağırlıklı olarak basamak tedavisi şeklinde uygulanmaktadır. Uzun yıllar birinci basamak tedavi seçeneklerini yalnız ejektabl ajanlar kapsamaktaydı. Bu durum enjeksiyona bağlı cilt reaksiyon bulgularına neden olmakta ve tedaviye uyumu azaltmaktaydı.

Teriflunamid MS de oral kullanılan yeni bir birinci basamak tedavi seçeneğidir. Teriflunomid, leflunomid adlı bileşiğin aktif metabolitidir. Teriflunomid, nükleik asitlerden biri olan, pirimidinin hücre içindeki de novo sentezinde görev yapan dihidro-rotat dehidrogenaz (DHODH) enzimini inhibe eder. Gelişen lenfositlerin pirimidine gereksinimi fazladır, bu nedenle teriflunomidin, pirimidin oluşumunu engelleyerek, T ve B lenfositlerinin oluşmasını da önlediği saptanmıştır. Bu doğrudan etkisinin yanında teriflunomidin, T hücreleri ile antijen sunan hücrelerin arasındaki ilişkiyi bozduğu ve nükleer faktör kapp B (NFκB) yolu ile etkileşerek DNA sentezinde bozulmaya neden olduğu da öne sürülmüştür.

DNA sentezini bozucu etkisinin ağırlıklı olarak protein tirozin kinaz enzimini (PTK) inhibe etmesinin sonucunda olduğu düşünülmektedir, ancak bu bilgiler daha çok in vitro çalışmalara dayanmaktadır.⁵¹

Leflunamid 1998 yılında romatoid artrit tedavisinde hastalık seyrini değiştiren ajanlar arasında yerini almıştır. Eylül 1998-eylül 2002 yılları arasında leflunamid ile ilişkili periferik nöropati bulgusu saptanan 80 vaka FDA bildirilmiştir. Renan A. Bonnel ve arkadaşlarının'ın çalışmasında romatoid artrit tedavisinde leflunomid kullanan bazı hastalarda periferik nöropati kstremite distallerinde motor ve duyu sinirlerini etkileyen aksonal tip nöropati gözlenmiştir. Son zamanlarda, Carulli ve Davies, leflunomid tedavisi sonrası kliniğin ve sinir ileti çalışmalarının sonucu periferik nöropati ile uyumlu olan iki olgu bildirmiştir.

Dokuz yıllık uzatılmış Faz III TEMSO çalışmasında teriflunamid tedavisinin güvenilirliği ve tolerabilitesi kaydedilmiştir. Haziran 2013 yılına kadar toplam 468 hasta (%63) teriflunamid tedavisine devam etmiştir. Hastalar en az 190 hafta (max 325 hafta) ilaca maruz bırakılmıştır. Hastalar tedavide kaldıkları süre içinde teriflunamid tedavisini iyi tolere edebilmişlerdir. Plasebodan Teriflunamid tedavisine geçen hastalarda ilk bir yıl içerisinde karaciğer fonksiyon testlerinde artma ve saç incelmeleri, dökülmesi görüldüğü bildirilmiştir. Hastaların %11'inin yan etkiler nedeniyle tedavi bıraktığı izlenmiştir. Hastaların %20'sinde ciddi yan etkiler gözlenmiştir.⁵³ Dokuz yıllık uzatılmış TEMSO çalışmasında hastaların %90'ı en az bir yan etki bildirmiştir. Yan etkilerin %80 ilk yıl bildirilmiştir. En sık bildirilen yan etkiler nazofarenjit ve baş ağrısı ve laboratuvar testinde anormallik ise ALT artışıdır. Ciddi yan etkiler açısından teriflunamid tedavisi alan doz grupları arasında (7 mg/gün Teriflunamid alan grup, 14 mg/gün Teriflunamid alan grup) belirgin farklılık saptanmamıştır. %11 hastada (80 hasta) yan etki nedeniyle tedaviye devam edilememiştir. Tedavinin kesilmesine en çok neden olan laboratuvar anormalliği ALT artışının normalin 3 katını aşması olarak kaydedilmiştir.^{53,55} Elektrofizyolojik testler ile 14 mg teriflunamid tedavisi alan hastaların 9'unda, 7 mg teriflunamid alan hastaların 5'inde periferik nöropati bulgusu saptanmıştır.

Uluslararası randomize çift-kör plasebo kontrollü Faz 3 TOWER çalışmasında 2008-2011 yılları arasında, 18 ila 55 yaş arası MS tanılı 1165 hasta çalışmaya alınmıştır. 388 hastaya plasebo, 407 hastaya teriflunamid 7 mg, 370 hastaya teriflunamid 14 mg tedavisi verilmiştir. Yediyüz seksen (%67) hasta çalışmanın bitimine kadar tedavide kalmıştır. Teriflunamid 7 mg alan hastalar ortalama 556, teriflunamid 14 mg alanlar ortalama 588 gün tedavi de kalmıştır. Teriflunamid 7 mg ve 14 mg tedavisi altındaki hastaların 18'inde periferik

nöropati sinir ileti çalışmaları ile teyit edilmiştir. Nöropati derecesi hafif-orta şiddette kaydedilmiştir. Teriflunamid 7 mg alan hastalardan 2' sinin, 14 mg alanlardan 3'ünün nöropati nedeniyle tedaviyi bıraktığı izlenmiştir.⁵⁹

2012 yılında FDA tarafından, 2014 yılında da Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından MS hastalarında Teriflunamid kullanımı onaylanmıştır. 1993' den beri MS tedavisi için, glatiramer asetat, interferon tedavileri birinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Ancak bu tedavilerin enjektör formda olmalarının yapılan araştırmalarda tedavi uyumunu belirgin oranda etkilediği gözlenmiştir. Oral tedavi ajanları MS tedavisi için önemli bir gelişme olarak kaydedilmiştir. Teriflunamid oral tedavisi, hastalar tarafından özellikle tercih edilmektedir.

Multipl Skleroz' un seyri üzerine etkili yeni bir tedavi olan Teriflunamid' in etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmalarda periferik nöropati yan etkisi sık olmamakla birlikte ilaç tedavisinin kesilmesi nedenleri arasında kaydedilmiştir.

Çalışmamızda teriflunamid tedavisinin periferik sinir sistemine etkisini saptamak amacıyla nöropati bulguları araştırıldı. Olgularda nöropatiyi saptamaya yönelik olarak NDS, MNSI ve sinir ileti çalışmaları incelendi.

Bu çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Multipl Skleroz polikliniğinde düzenli takipli 14 mg/gün teriflunamid tedavisi alan, kronik hastalık öyküsü olmayan, 18 ila 60 yaş arası 60 hasta dahil edilmiştir. Hastalara iki ayrı zamanda (en az 90 gün arayla) Nöropati Disabilite Skoru, Michigan Nöropati Tarama Sorgusu ve tek taraflı sinir ileti çalışmaları uygulandı. NDS ve MNSI kapsamında derin tendon refleksi muayenesi, vibrasyon duyusu, monofament testi, iğne ucu testi, ısı testi ve inspeksiyon muayeneleri yapıldı. Hasta semptomları MNSI anketi ile değerlendirildi.

Hastaların iki ayrı zamanda (en az 90 gün arayla) yapılan NDS, MNSI muayene, MNSI anket ve sinir ileti çalışmaları sonuçları karşılaştırıldı.

Duysal sinir ileti çalışmalarında kontrol değerlendirmesi sonucunda istatistiksel açıdan en belirgin ortalama latans uzamasının Median sinir de olduğu gözlemlendi. Bunun yanı sıra istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ulnar sinirin ortalama distal latans artışı ve amplitüd azalışı olduğu gözlemlendi. Diğer ortalama duysal sinir yanıt değerlerinde kontrol değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmadı. Motor sinir yanıt amplitüd, distal latans, ileti hızlarında kontrol değerlendirme sonrasında nöropati lehine istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı.

Hastaların iki ayrı zamanda (en az 90 gün arayla) yapılan MNSI anket kontrol değerlendirmesinde ortalamaya bakıldığında ilk değerlendirmeye göre anlamlı skor artışı gözlenmiştir. MNSI anketinin periferal nöropati semptom skalasını gösteren bir test olmasına karşın MS hastalarında nonspesifik duysal semptomlar sık olabileceğinden yanlış olarak nonspesifik duysal bulgular periferal nöropatiye atfedilebilir.

Sinir ileti çalışmaları sonucunda kontrol değerlendirmede periferal nöropatinin gelişiminin bir işareti olarak duysal sinir amplitüd, distal latans ve ileti hızlarının ılımlı düzeyde bozulmayla başladığı gösterilmiştir. Sinir ileti çalışmaları periferal nöropatinin ön planda duysal tip PNP gelişmekte olduğunu göstermektedir. Sinir ileti çalışmalarında ileti hızlarında belirgin düşüklük, distal latans uzaması, temporal dispersiyon, segmentel motor blok gözlenmemesi aksonal tip PNP ile uyumlu tutulumu desteklemektedir.

Çalışmamızda Teriflunamid 14 mg/gün tedavisi alan hastalar ilaç kullanım süresi ile NDS, MNSI muayene, MNSI anket, sinir ileti değerler arasındaki ilişki, nonparametrik korelasyon (spearsman rho) testi ile değerlendirildi.

İlaç kullanım süresi ile N. Medianus duysal yanıt ileti hızı ve amplitüdü arasında negatif yönlü yüksek düzeyde anlamlı ilişki saptandı. N. Medianus duysal yanıt latansı ile ilaç kullanım süresi arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde anlamlı ilişki saptandı. N. Ulnaris duysal yanıt amplitüdü ilaç kullanım süresi arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı. Motor sinir ileti değerlerinden N. Medianus motor yanıt amplitüdü ile ilaç kullanım süresi arasında negatif yönde istatistiksel açıdan yüksek düzeyde anlamlı ilişki saptandı, N. Medianus motor ileti hızı ile ilaç kullanım süresi arasında da negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. N. Medianus motor distal latansı ile ilaç kullanım süresi arasında pozitif yönde yüksek düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. N. Ulnaris motor amplitüdü, N. Tibialis motor yanıt amplitüdü ile ilaç kullanım süresi arasında negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamızda nonparametrik korelasyonda hastaların ilaç kullanım süresi ile duysal ve motor sinir ileti değerleri arasında, N. Medianus duysal ve motor sinir değerlerinde daha belirgin olmak üzere nöropati lehine anlamlı ilişki gözlenmiştir.

Multipl Skleroz hastalığı ile periferal nöropati ilişkisini araştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda MS tedavisinde kullanılan teriflunamid tedavisinin

periferal nöropati ile ilişkisini araştırmayı amaçla birlikte EDSS skoru ile NDS, MNSI ve sinir ileti sonuçları arasındaki ilişkiyi nonparametrik korelasyon yöntemiyle değerlendirdik. EDSS skoru ile NDS, MNSI testleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki gözlemlendi. EDSS skoru ile sinir ileti ölçümleri arasında anlamlı ilişki gözlemlenmedi.

Çalışmamızda hastaların sinir ileti ölçümleri, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi EMG birimi' inde kullanılan referans değerler baz alınarak nöropati varlığı, nöropatinin tipi ve şiddeti değerlendirildi. Hastaların(57 hasta) %14'ünde polinöropati ile uyumlu bulgular saptandı, bunların %8,7' si sensorial tip PNP, %3,5' i sensoriomotor tip PNP, %1,7 motor tip PNP ile uyumluydu. Hastaların %7' sinde karpal tünel sendromu ile uyumlu sinir ileti ölçümleri elde edildi. Sinir ileti ölçümlerinde demiyelizasyon ile uyumlu olabilecek belirgin distal latans uzaması, ileti hız düşüklüğü, temporal dispersiyon, motor segmentel blok gözlemlenmedi. Sinir ileti ölçümlerinde hastaların hiç birinde ağır nöropati ile uyumlu değerler elde edilmedi, periferal nöropati ile uyumlu sinir ileti ölçümlerinin tamamında etkilenme ılımlı düzeydeydi.

Çalışmamızda teriflunamid tedavisi alan hastalarda üç aylık süre içinde periferal nöropati bulgularının(duysal tutulum ağırlıklı) başlayabileceği ve ilaç kullanım süresinin artması ile diğer sınıf liflerinin tutulumunun eklendiği gözlemlendi. Çalışmamızda hastaların hiç birinde ağır periferal nöropati lehine bulgu saptanmamakla birlikte teriflunamid etkinliğinin araştırıldığı uzun çalışmalarla kıyasla bizim çalışmamızda periferal nöropati sık gözlemlendi.

MS hastalarında nonspesifik duysal belirtiler sık görülmektedir. Piramidal sistem tutulumuna bağlı monoparezi, paraparezi, hemiparezi gibi kuvvet kaybı ile giden klinik bulgular sık görülmektedir. MS hastalığının bu geniş klinik bulguları nedeniyle hastalarda ortaya çıkabilecek periferal nöropatiye bağlı bulguları ayırt etmek zor olabilir. Bu nedenle MS hastalarında periferal nöropati şüphesi durumunda ayrıntılı nörolojik muayeneye ve sinir ileti incelemelerine önem verilmelidir. Multipl skleroz hastalığının güncel tedavilerin etkinliği ile beraber yan etkileride göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle teriflunamid tedavisinin periferal nöropati yan etkisi göz önünde tutulmalı ve gerektiğinde ayrıntılı nörolojik muayene ve sinir ileti ölçümlerinden faydalanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–532. [PubMed]
2. Olek MJ. Epidemiology, risk factors and clinical features of multiple sclerosis in adults. Available at: www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-features-of-multiple-sclerosis-in-adults. Accessed October 31, 2011.
3. Compston, A. and A. Coles, Multiple sclerosis. *Lancet*, 2008. 372(9648): p. 1502-17.
4. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1132.
5. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis *J NeuroVirol* 2000; 6 (Suppl 2): 10-14.
6. Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis including special reference to developing countries *Eur J Neurol* 1998; 5 (Suppl): 5-6.
7. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993; 33:281.
8. Gilroy J. *Basic Neurology* (3rd ed). Mc Graw- Hill, New York, St. Louis, San Francisco 2000, pp 199-223.
9. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2005; 37:1108.
10. GSaruhan-Direskeneli ABSEsinA¹¹BBaykan-KurtCİÖrnekerCRVaughanDMEraksoyC
11. Larsen PD, Bloomer LC, Bray PF. Epstein-Barr nuclear antigen and viral capsid antigen antibody titers in multiple sclerosis. *Neurology* 1985; 35:435.

12. Konstantine I. Voumvourakis, MD, PhD, Dimitrios K. Kitsos, MD, PhD, Sotirios Tsiodras, MD, PhD, George Petrikkos, MD, PhD, and Eleftherios Stamboulis, MD, PhD
13. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 72:234.
14. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61:1122.
15. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:1461.
16. Emre, M. (2013) *Nöroloji Temel Kitabı*. 1.Baskı,İstanbul, Güneş Kitabevleri, s.1111-1136.
17. Frohman, E.M., M.K. Racke, and C.S. Raine, Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*, 2006. 354(9): p. 942-55
18. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneap Minn)* 2013; 19:901.
19. Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol* 2004; 61:1615.
20. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol* 2012; 7:185.
21. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354:942.
22. Eric S. Huseby,^{1,*} Priya G. Huseby,¹ Shivane Shah,¹ Rebecca Smith,¹ and Brian D. Stadinski¹ Pathogenic CD8 T Cells in Multiple Sclerosis and Its Experimental Models
23. . Popescu, B.F., I. Pirko, and C.F. Lucchinetti, Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneap Minn)*, 2013. 19(4 Multiple Sclerosis): p. 901-21.
24. Bo, L., The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2009(189): p. 51-7.

25. Filippi M, Campi A, Dousset V, Baratti C, Martinelli V, Canal N, et al. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology*. 1995 Mar;45(3 Pt 1):478–82. [PubMed]
26. *Multiple Sclerosis: Bench to Bedside: Global Perspectives on a Silent Killer*
Allen and McKeown 1979 95
27. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant
Martijn D. Steenwijk,^{1,2} Jeroen J. G. Geurts,³ Marita Daams,^{1,3} Betty M. Tijms,⁴ Alle Meije Wink,¹ Lisanne J. Balk,⁴ Prejaas K. Tewarie,⁴ Bernard M. J. Uitdehaag,⁴ Frederik Barkhof,¹ Hugo Vrenken^{1,2,*} and Petra J. W. Pouwels^{2,*}
28. Fred D. Lublin, Stephen C. Reingold and National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis* First published April 1, 1996,
29. Allan H. Ropper et al. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Çeviri editörü: Murat Emre. 8. Baskı 2006; 771-797.
30. Emre, M. (2013) *Nöroloji Temel Kitabı*. 1.Baskı, İstanbul, Güneş Kitabevleri, s.1111-1136.
31. Peyser JM, Rao SM, et al *Guidelines Neuropsychological Research in Multiple sclerosis* 1990 94-97
32. *Fatigue in Multiple Sclerosis: A Look at the Role of Poor Sleep* Lauren B. Strober^{1,2,*}
33. *Bladder dysfunction in multiple sclerosis* Pamela A McCombe, Thomas P Gordon & Michael W Jackson Pages 331-340 | Published online: 09 Jan 2014
34. *Multiple sclerosis and sexual dysfunction* Zhen-Ni Guo, Si-Yuan He, Hong-Liang Zhang, Jiang Wu, and Yi Yang
35. Olafsson E, Benediktsson J, Hauser WA. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*. 1999 Jun;40(6):745–747. [PubMed]

36. Poser CM et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
37. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R et al. Assessment of MRI criteria for diagnosis of MS. *Neurology* 1993;43:2625-2631
38. McDonald, W.I., et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001. 50(1): p. 121-7.
39. Polman, C.H., et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 2005. 58(6): p. 840-6.
40. Polman, C.H., et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011. 69(2): p. 292-302.
41. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988;38:180-5.
42. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;160:16–25.
43. Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology* 1993;43:1100–4.
44. Martin R, Sospedra M, Rosito M, Engelhardt B. Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. *Eur J Immunol* 2016; 46: 2078-2090
45. Ntranos A, Lublin F. Diagnostic criteria, classification and treatment goals in multiple sclerosis: the chronicles of time and space. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016: 16; 90.
46. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. Tuohy O¹, Costelloe L², Hill-Cawthorne G³, Bjornson I¹, Harding K⁴, Robertson N⁴, May K¹, Button T¹, Azzopardi L¹, Kousin-Ezewu O¹, Fahey MT⁵, Jones J¹, Compston DA¹, Coles A¹.

47. Mitoxantrone for multiple sclerosis. Martinelli Boneschi F¹, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G.
48. Gold R., Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Giovannoni G., Selmaj K., Tornatore C., Sweetser M.T., Yang M., Sheikh S.I., et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral bg-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1098–1107. doi: 10.1056/NEJMoa1114287. [PubMed] [Cross Ref]
49. Calabresi P.A., Radue E.W., Goodin D., Jeffery D., Rammohan K.W., Reder A.T., Vollmer T., Agius M.A., Kappos L., Stites T., et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (freedom ii): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:545–556. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3. [PubMed] [Cross Ref]
50. Cohen J.A., Barkhof F., Comi G., Hartung H.P., Khatri B.O., Montalban X., Pelletier J., Capra R., Gallo P., Izquierdo G., et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:402–415. doi: 10.1056/NEJMoa0907839. [PubMed] [Cross Ref]
51. Teriflunomide and Its Mechanism of Action in Multiple Sclerosis Amit Bar-Or, Andrew Pachner, Françoise Menguy-Vacheron, Johanne Kaplan, and Heinz Wiendl
52. O'Connor PW, Li D, Freedman MS et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66:894-900.
53. The TEMSO phase III trial. US National Institutes of Health, 2011, www.clinicaltrials.gov ; NCT00134563
54. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Miller AE¹, Wolinsky JS², Kappos L³, Comi G⁴, Freedman MS⁵, Olsson TP⁶, Bauer D⁷, Benamor M⁸, Truffinet P⁸, O'Connor PW⁹; TOPIC Study Group.
55. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study Paul O'Connor, Giancarlo Comi, Mark S. Freedman, Aaron E. Miller, Ludwig Kappos, Jean-Pierre Bouchard, Christine Lebrun-Frenay, Ja

57. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995;**45**(6):1115-21.
58. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17(11):1281-9.
59. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Confavreux C¹, O'Connor P², Comi G³, Freedman MS⁴, Miller AE⁵, Olsson TP⁶, Wolinsky JS⁷, Bagulho T⁸, Delhay JL⁹, Dukovic D⁸, Truffinet P⁹, Kappos L¹⁰; TOWER Trial Group

EK 1: GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi
6. Kuadripleji
9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik
9. Bilinmeyen

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstra oküler güç kaybı ya da diğer kraniyal sinirlerde orta derecede yetersizliği
4. Belirgin dizatri ya da belirgin diğer özürlülükler
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
9. Bilinmeyen

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede devibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

9. Bilinmeyen

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2. Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5. Mesane işlevlerinin kaybı
6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı
9. Bilinmeyen

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliği' nin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözden fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncü Dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

9. Bilinmeyen

Serebral (mental)Fonksiyonlar

0. Normal

1. Sadece duygulanımda değişiklik (EDSS skorunu etkilemez)
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

9. Bilinmeyen

Diğer:

1. Yok
2. MS' e bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri
9. Bilinmeyen

0.0 Normal nörolojik muayene fonksiyonel sistemlerin (FS) tümünde 0 derece

0.5 Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu

1.0 Özürlülük durumu yok birden fazla FS' de minimal bulgu (birden fazla FS' de 1. derece)

2.0 Bir FS' de minimal özürlülük (Bir FS de 2, diğerleri 0 veya 1. derece)

2.5 İki FS' de minimal özürlülük (İki FS 2 diğerleri 0 veya 1. derece)

3.0 Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS 2. derece, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuar

3.5 Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS' de 3. derece) ve bir veya iki FS' de 2. derece veya beş FS' de 2. Derece (diğerleri 0 veya 1)

4.0 Yardımsız tam ambulatuar hasta. Bir FS' de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1)günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak bir FS' de 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. Basamaktakini aşan kombinasyonları)

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak bir FS' de 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. Basamaktakini aşan kombinasyonları)

6.0 Yaklaşık100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6.5 Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7.0 Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir: yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

7.5 Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motor tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS ve eşdeğerleri 4. derece bozukluk veren birden fazla FS)

8.0 Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye hareket edebilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

8.5 Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir. Bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde ve üstü dereceleri içerir)

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS Eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları).

9.5 Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları).

10.0 MS' e bağlı ölüm

EK 2: MİCHİGAN NÖROPATİ TARAMA SORGUSU

Hasta Kodu:

Karar No: 2016/17.7

Fiziksel Değerlendirme (Doktor tarafından doldurulacak)

1-Ayakların görünümü		
a.Normal	Sağ <input type="checkbox"/> 0 evet <input type="checkbox"/> 1 hayır	Sol <input type="checkbox"/> 0 evet <input type="checkbox"/> 1 hayır
b.Normal değilse yandaki belirtileri kontrol edin	Deformiteler Kuru deri Kallus Enfeksiyon Fissür Diğer belirtiler	Deformiteler Kuru deri Kallus Enfeksiyon Fissür Diğer belirtiler
2-Ülserasyon	Yok Var <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	Yok Var <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
3-Aşıl refleksi	Var Azalmış Yok <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1	Var Azalmış Yok <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1
4- Başparmakta vibrasyon algılanması	Var Azalmış Yok <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1	Var Azalmış Yok <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1
5-Monofilaman	Var Azalmış Yok <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1	Var Azalmış Yok <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1
Toplam Skor	/10

EK 3: MİCHİGAN NÖROPATİ TARAMA SORGUSU ANKET

Hasta Kodu:

Tarih:

Karar No:2016/17.7

Bacaklar ve ayaklarındaki hislerle ilgili birkaç dakikanızı alacak aşağıdaki, soruları yanıtlamanızı rica ediyoruz. Lütfen ne hissettiğinizi evet veya hayır şeklinde belirtiniz.

Teşekkürler

1-Bacaklar ve /veya ayaklarınızda uyuşukluk hissi var mı?

Evet

Hayır

2-Bacaklarınızda ve/veya ayaklarınızda hiç yanıcı ağrı oldu mu?

Evet

Hayır

3-Ayaklarınız dokunmaya çok hassas mı?

Evet

Hayır

4-Bacaklarınızda ve / veya ayaklarınızda kas krampları var mı?

Evet

Hayır

5-Bacaklarınızda ve/veya ayaklarınızda batma tarzında hisler var mı?

Evet

Hayır

6-Yatak, çarşaf veya kılıfı ayağınıza derinize dokunduğunda acı verir mi?

Evet

Hayır

7-Duşa veya banyoya girdiğinizde sıcak suyu soğuk sudan ayırt edebiliyor musun?

Evet

Hayır

EK 3: MİCHİGAN NÖROPATİ TARAMA SORGUSU ANKET

8-Ayağınızda hiç açık yara oldu mu?

Evet

Hayır

9-Doktorunuz size şimdiye dek diyabetik nöropatiniz(şeker hastalığına bağlı ayaklarda sinir hasarı) olduğunu söylemiş midir?

Evet

Hayır

10- Çoğu zamanı kuvvetsizlik hissediyor musunuz?

Evet

Hayır

11-Şikayetleriniz geceleri daha mı kötü?

Evet

Hayır

12-Yürdüğünüzde bacaklarınız acıyor mu?

Evet

Hayır

13-Yürdüğünüzde ayaklarınızı hissedebiliyor musunuz?

Evet

Hayır

14-Ayağınızın derisi çatlayacak kadar kuru mu?

Evet

Hayır

15-Hiç amputasyon (uzuv kesilmesi) geçirdiniz mi?

Evet

Hayır

EK 4: NÖROPATİ ÖZÜRLÜLÜK DEĞERLENDİRME SKORU

Hasta Kodu:

Tarih:

Karar No:2016/17.7

	SAĞ	SOL
Vibrasyon algılama Eşiği (128Hz diapozon ile başparmak distalinde değerlendirilir)	<input type="checkbox"/> 0 Normal <input type="checkbox"/> 1 Anormal	<input type="checkbox"/> 0 Normal <input type="checkbox"/> 1 Anormal
Sıcak-soğuk değerlendirme-ayrımı değerlendirme (Diyapozonu sıcak ya da soğuk suya tutarak ayak sırtında)	<input type="checkbox"/> 0 Normal <input type="checkbox"/> 1 Anormal	<input type="checkbox"/> 0 Normal <input type="checkbox"/> 1 Anormal
Toplu iğne ucu değerlendirme (Toplu iğnenin sivri ve düz uçları başparmakta değerlendirilir)	<input type="checkbox"/> 0 Normal <input type="checkbox"/> 1 Anormal	<input type="checkbox"/> 0 Normal <input type="checkbox"/> 1 Anormal
Aşil Refleksi	<input type="checkbox"/> 0 Var <input type="checkbox"/> 1 Zayıf <input type="checkbox"/> 2 yok	<input type="checkbox"/> 0 Var <input type="checkbox"/> 1 Zayıf <input type="checkbox"/> 2 Yok

“Her iki alt ekstremitte için ayrı ayrı değerlendirme yapılır. NDS 0 normal, 10 ise en şiddetli özürllülüğü göstermekte”

Toplam Skor:



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



ONAM FORMU (D²)

Karar No:2016/17.7

(Araştırmacı nüshası ve Katılımcı nüshası olmak üzere iki nüsha halinde basılmalı ve imzalı araştırmacı nüshası saklanmalıdır. Gerekli olduğunda Etik Kurul tarafından onam formları istenebilir)

Araştırmanın Adı: 'Multipl skleroz'da teriflunamid tedavisinin periferik sinir sistemine etkileri; klinik ve elektrofizyolojik değerlendirme''

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırmada elde edilen biyolojik örneklerin madde 6'da belirtilen şartlarda gelecekte de kullanılmasına onay veriyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:

